UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2015** **THESE 2015/TOU3/2047**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Céline DI FIORE-FAYE

« Analyse des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et pharmacogénétiques du docétaxel chez la personne âgée »

12 juin 2015

Directeur de thèse : Dr. PUISSET Florent

JURY

Président:	Pr. CHATELUT Etienne
1er assesseur:	Dr. DJABAROUTI Sarah
2ème assesseur:	Dr. MOUREY Loic
3ème assesseur:	Dr. PUISSET Florent

« Analyse des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et pharmacogénétiques du docétaxel chez la personne âgée »

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2014

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUAJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAEVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. OLICHON A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PHILIBERT C	Toxicologie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C (**)	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
M. PÉRES M. (**)	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1er novembre 2014

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
M IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique

Remerciements

A Monsieur Etienne Chatelut,
Pour m'avoir accueilli au sein de votre laboratoire et proposé ce sujet. Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse aujourd'hui. Je vous en remercie très sincèrement.

A Monsieur Florent Puisset,
Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que tu m'as accordé et tes précieux conseils. Ton implication et ta gentillesse sont sources d'inspirations, je garderai un excellent souvenir de ces 6 mois passés au préparatoire/labo de contrôle.

Aux membres du jury :
Monsieur Loic Mourey
C'est pour moi un réel honneur de vous compter parmi mon jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez exprimé pour notre travail au cours de nos différentes rencontres.

Madame Sarah Djabarouti,
Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A tous les pharmaciens et préparateurs en pharmacie rencontrés au cours de mon internat,
Pour tout ce que vous m'avez appris, au plaisir que j'ai eu à travailler à vos côtés. J'ai apprécié votre disponibilité, votre encadrement et votre gentillesse.

Sommaire

REMERCIEMENTS 2

SOMMAIRE 3

LISTE DES TABLEAUX 5

LISTE DES FIGURES 6

LISTE DES ANNEXES 7

LISTE DES ABREVIATIONS 8

PARTIE THEORIQUE 10

1. PLACE DU DOCETAXEL DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE 10
   1.1 Le cancer de la prostate et les stratégies thérapeutiques associées 10
   1.2 Présentation du docétaxel 14
   1.3 La Prednisone 23

2. PARTICULARITES DE LA PRISE EN CHARGE DES SUJETS AGES 24
   2.1 Notion de fragilité 24
   2.2 Les évaluations gériatriques. 25
   2.3 Altérations pharmacocinétique-pharmacodynamique chez le sujet âgé 31

3. PRINCIPES PHARMACOCINETIQUE / PHARMACODYNAMIQUE ET METHODOLOGIE D'UNE ANALYSE DE POPULATION 36
   3.1 Principe de pharmacocinétique 36
   3.2 La pharmacocinétique de population 37
   3.3 La pharmacodynamie 42

PARTIE EXPERIMENTALE 48

1. OBJECTIFS ET PROBLEMATIQUES DU PROJET 48
   1.1 Présentation de l'étude G.10 48

2. PATIENTS ET TRAITEMENTS 52

3. ANALYSE PHARMACOGENETIQUE 53
   3.1 Méthode de PCR associant l'utilisation de fluorochrome et d'une courbe de fusion : 54
   3.2 PCR utilisant les sondes d'hybridation : 56

4. ANALYSE PHARMACOCINETIQUE 59
   4.1 Le modèle de Baille 60
   4.2 Le modèle PK G.10 62
   4.3 Les covariables analysées des patients inclus dans l'essai G.10 63
   4.4 L'étude des covariables dans le modèle PK G.10 64

5. ANALYSE PHARMACOCINETIQUE/PHARMACODYNAMIQUE 66
5.1 Le modèle PK/PD G.10 67
5.2 Les covariables analysées des patients inclus dans l'essai G.10 68
RESULTATS 70
1. PATIENTS 70
2. PHARMACOGENETIQUE 73
3. PHARMACOCINETIQUE 76
4. PHARMACODYNAMIQUE 83
DISCUSSION 88
CONCLUSION ET PERSPECTIVE 96
BIBLIOGRAPHIE 98
ANNEXES 106

Liste des Tableaux

Tableau 1: Stratégies thérapeutiques en fonction du stade tumoral [1].....12
Tableau 2: Résumé de l'impact des polymorphismes (SNP) du CYP3A 20
Tableau 3: Conséquences fonctionnelles et impact sur les paramètres PK des polymorphismes d'intérêt de PXR.....22
Tableau 4: Paramètres étudiés dans le cadre du CGA associés aux éléments permettant leur évaluation. [33].....25
Tableau 5 : Schéma général de la prise en charge thérapeutique des patients âgés en fonction de leur état de santé recommandée par la SIOG [32].....31
Tableau 6: Modifications physiologiques liées à l'âge [62] 33
Tableau 7: Tableau récapitulatif des études ayant comparé les paramètres PK du docétaxel entre les personnes âgées et les sujets jeunes. 35
Tableau 8 : Classification des neutropénies en fonction du grade selon l'OMS.....46
Tableau 9 : Tableau récapitulatif des études randomisées ayant comparé le schéma d'administration hebdomadaire versus le schéma standard J1-J21. 50
Tableau 10 : Présentation des sondes Taqman ou de la séquence de primers utilisés pour l'identification des polymorphismes.(FWD : brin sens / REV : brin antisens).....53
Tableau 11: Paramètres PK estimés par le modèle non linéaire à effets mixtes de Baille [97] 60
Tableau 12: Médicaments concomitants ayant un impact sur le métabolisme.....63
Tableau 13: Paramètres moyens, précision (IC) et variabilité interindividuelle (IIV). 67
Tableau 14: Caractéristiques des patients 70
Tableau 15 : Résultats des génotypes.....75
Tableau 16: Fréquence allélique et p values pour le test de l'équilibre 76
Tableau 17: Paramètres moyens, IIV et IC correspondant 77
Tableau 18 : Résultats lors de l'ajout des covariables au modèle.....79
Tableau 19: Présentation des modèles associés aux valeurs moyennes des paramètres de clairance et covariables, variabilité interindividuelle (IIV) de la clairance,.....81
Tableau 20 : Paramètres moyens, précision (IC) et variabilité interindividuelle (IIV). 83
Tableau 21 : Résultats lors de l'ajout des covariables au modèle sans covariable 84
Tableau 22 : Résultats lors de la délétion des covariables au modèle intermédiaire 85

Liste des Figures

Figure 1: Taux pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge [1] 11
Figure 2: Formule développée du docétaxel [6] 14
Figure 3 : Mécanisme d'action du docétaxel 14
Figure 4 : Schéma représentant la distribution du Docétaxel dans l'organisme. 16
Figure 5 : Schéma du métabolisme du docétaxel 17
Figure 6 : Mécanisme d'action du docétaxel sur le PXR. Contrairement à la prednisone, le docétaxel se lie au niveau du domaine de liaison au ligand (LBD) mais il n'est pas capable d'induire le déplacement de SMRT indispensable pour l'induction du CYP3A4.[23] 22
Figure 7 : Structure développée de la prednisone 23
Figure 8 : Composition d'un modèle de population 38
Figure 9: Schéma récapitulatif des étapes d'une analyse de population 42
Figure 10 : Structure du modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique décrivant la myélosuppression induite par le docétaxel [77]. 43
Figure 11: La granulopoïese neutrophile [80] 45
Figure 12: Courbe de survie en fonction du grade de la neutropénie [84] 47
Figure 13: Schéma de traitement de G.10 51
Figure 14: Technique de PCR utilisant le SYBR® green. 54
Figure 15: Technique de PCR utilisant une sonde d'hybridation. 57
Figure 16: Validation de la méthode d'estimation Bayesienne pour uniquement 2 prélèvements par patients 61
Figure 17: Corrélation entre les résultats du score du G8 et du GDS 72
Figure 18: Corrélation entre les résultats du score du G8 et de l'ADL 72
Figure 19: Résultats obtenus lors de l'analyse génotypique – 73
Figure 20: Exemple de résultats obtenus lors de l'analyse génotypique des patients. 74
Figure 21 : Corrélation entre les concentrations de docétaxel prédites (IPRED) et les concentrations observées (DV). Droite d'identité 77
Figure 22: Méthode d'évaluation avancée, VPC 78
Figure 23: Méthode d'évaluation avancée, NPDE. 82
Figure 24: Evaluation graphique du modèle PKPD 86

Liste des Annexes

Annexe 1 : Echelle d'évaluation des fonctions cognitives (MMSE) 106
Annexe 2 : Echelle d'évaluation gériatrique de la dépression (GDS).....107
Annexe 3 : Echelle d'activités de la vie quotidienne (ADL).....108
Annexe 4 : Echelle d'activités instrumentales de la vie courante (IADL) 109
Annexe 5 : Echelle d'évaluation des comorbidités (CIRSG).....110
Annexe 6 : Echelle d'évaluation nutritionnelle (MNA).....111
Annexe 7 : Echelle de dépistage du G8.....112
Annexe 8 : INPUT modèle final pharmacocinétique 113
Annexe 9 : OUTPUT modèle final pharmacocinétique 114
Annexe 10 : INPUT modèle final pharmacodynamie 116
Annexe 11: OUTPUT modèle final pharmacodynamie 118

Liste des Abréviations

AAG : Alpha 1 glycoprotéine acide

ADL : Activities of Daily Living ou échelle des activités de la vie quotidienne

ADN : Acide désoxyribonucléique

ASAT : Aspartate Amino Transférase

ALAT : Alanine Amino Transférase

CGA : Comprehensive Geriatric Assessment ou Evaluation gériatrique globale

Cl : Clairance

COMP : Compartiment

Circ : Taux de PNN circulants observé

Circ0 : Taux de progéniteurs dans Prol

CIRSG : Cumulative Illness Rating Scale of Geriatrics ou Echelle d'évaluation des comorbidités

Conc : Concentration du docétaxel au cours du temps

CRP : Protéine C réactive

CYP : Cytochrome

DV : Observations (concentrations pour étude PK et taux de PNN pour étude PD)

EORTC : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer

FO : Fonction Objective

GDS : Geriatric Depression Scale ou échelle d'évaluation gériatrique de la dépression

G8 : Echelle de dépistage du G8

HAP: Haplotypes

IADL : Instrumental Activities of Daily Living ou Echelle d'activités instrumentales de la vie courante

IC : Intervalle de confiance

IND : Traitement inducteur

INH : Traitement inhibiteur

IPRED : Valeurs prédites par un modèle en fonction des paramètres individuels.
(concentrations pour étude PK et taux de PNN pour étude PK/PD)

IIV : Variabilité interindividuelle

IV : voie intraveineuse

K12, K21: Constantes de transfert inter-compartimental du compartiment périphérique (COMP2).

K13, K31: Constantes de transfert inter-compartimental du compartiment profond (COMP3).

LHRH : Luteinizing hormone releasing hormone ou hormone de libération de la lutéinostimuline

MMSE : Mini Mental State Evaluation ou échelle d'évaluation de la fonction cognitive

MNA : Mini Nutritional Assessment ou échelle d'évaluation nutritionnelle

MO : Moelle Osseuse

MTT : Le temps de maturation des PNN

NPDE: Normalised Prediction distribution errors ou Erreurs normalisées sur la distribution prédictive

NSCLC: Cancer du poumon non à petites cellules

PAL : Phosphatase alcaline Acide

PK : Pharmacocinétique

PK/PD: pharmacodynamie

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PRED: Valeurs prédites par un modèle en fonction des paramètres moyens
(concentrations pour étude PK et taux de PNN pour étude PK/PD)

PSA : Prostatic specific antigen ou Antigène spécifique prostatique

PXR: Pregnane Xenobiotic Receptor

SC : surface corporelle

SIOG : Société internationale d'oncogériatrie

SNP : single-nucleotide polymorphism ou polymorphisme nucélotidique

TvCl : Valeur typique de la clairance

Vd : Volume de distribution central.

V/F: vulnerable ou fragile selon les critères de la SIOG

VPC : Visual Predictive Check

Partie Théorique

1. Place du docétaxel dans le traitement du cancer de la prostate

1.1 Le cancer de la prostate et les stratégies thérapeutiques associées

La prostate est une glande de l'appareil génital masculin qui se situe au carrefour des conduits urinaire et spermatique. Ses sécrétions constituent la majeure partie du plasma séminal. Son atteinte compromet la fertilité, l'éjaculation et la miction.

Le cancer de la prostate est caractérisé par une prolifération incontrôlée des cellules épithéliales de cette glande, qui se multiplient de façon anarchique pour former une tumeur maligne. Avec le temps, la tumeur peut s'étendre localement. On parle alors de cancer localisé ou intracapsulaire. Ces cellules peuvent ensuite éventuellement migrer hors de la prostate, essentiellement vers les ganglions lymphatiques et les os, entraînant des métastases. On parle à ce stade de cancer non localisé ou extra-capsulaire.

Le cancer de la prostate est un important problème de santé publique. Il représente, en France, le premier cancer en incidence (71 000 nouveaux cas en 2011) et la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme de plus de 70 ans. Son incidence est en forte augmentation (+8,5% par an entre 2000 et 2005) en raison des effets combinés du vieillissement de la population, de l'amélioration de la sensibilité des techniques de diagnostic et de la généralisation du dépistage par dosage du PSA. Parallèlement, il est observé une diminution de son taux de mortalité (en moyenne -2,5% par an entre 2000 et 2005) du fait notamment de l'amélioration de l'efficacité des traitements. [1] Le cancer de la prostate est aujourd'hui un cancer de très bon pronostic, avec une survie relative à 5 ans de près de 80 %.

Cette pathologie est également répandue dans le monde.

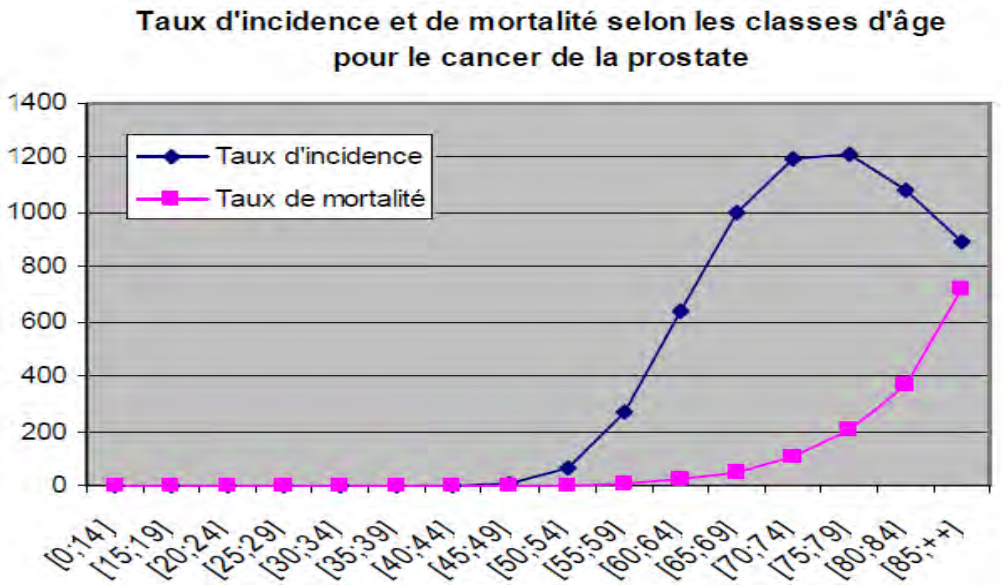

Figure 1: Taux pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge [1]

Aujourd'hui, des facteurs de risque sont identifiés et permettent d'expliquer en partie certaines des incidences élevées. Les principaux facteurs de risque connus sont les suivants :

- Age avancé
- Antécédents génétiques et familiaux :
  - histoire familiale de cancer de la prostate sans mutation identifiée
  - origine africaine
  - taux élevé d'androgène circulant
- Consommation de viande, de graisses mono-saturées, saturées et animales
- Exposition au zinc, cadmium, arsenic, fumée de diesel et polychlorobyphényles (PCB)
- Exposition professionnelle: certains pesticides, insecticides et herbicides. [2]

Cette maladie a souvent une évolution lente sur plusieurs années. Pour la plupart des hommes atteints, la tumeur n'entraîne pas de signes cliniques ou de symptômes. Toutefois, il est possible d'observer une hématurie ou une obstruction des voies urinaires en cas de progression tumorale. De même, la propagation de la tumeur à l'extérieur de la glande prostatique peut provoquer un œdème des membres inférieurs dû à l'obstruction lymphatique régionale, ou des douleurs au niveau lombaire dues aux métastases osseuses.

Le cancer de la prostate étant généralement asymptomatique, le diagnostic est le plus souvent réalisé fortuitement sur une élévation de la valeur du PSA sérique total. Cette protéine fabriquée par la prostate est utilisée comme marqueur tumoral car elle peut signaler la présence d'un cancer lorsqu'elle est présente en quantité supérieure à la normale. Cependant, une valeur élevée du PSA ne veut pas nécessairement dire qu'un homme est atteint d'un cancer de la prostate. C'est pourquoi, le toucher rectal et les biopsies avec examen anatomopathologique confirment par la suite le diagnostic. [1]

Une fois le diagnostic posé, le choix de la prise en charge sera également fonction du stade tumoral. Les différentes stratégies sont détaillées dans le tableau 1. Il est intéressant de noter que le traitement par chimiothérapie est réservé au stade métastatique en cas de résistance à la castration.

Tableau 1: Stratégies thérapeutiques en fonction du stade tumoral [1]

STADE NON MÉTASTATIQUE	
Tumeur localisée à faible risque*	Traitement immédiat : prostatectomie (+/- curage ganglionnaire) ou radiothérapie externe ou curiethérapie Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**) : « surveillance active » ou « abstention surveillance clinique »
Tumeur localisée à risque intermédiaire*	Traitement immédiat : prostatectomie (curage ganglionnaire recommandé) ou radiothérapie externe** (+/- hormonothérapie) ou exceptionnellement curiethérapie Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**) : « abstention surveillance clinique »
Tumeur localisée à haut risque *	Prostatectomie totale (curage ganglionnaire recommandé) ou radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)
Tumeur localement avancée (stades T3b-T4)	Radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)
STADE MÉTASTATIQUE (N+ OU M+)	
Atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+)	Hormonothérapie (+/- radiothérapie pelvi-prostatique si N+, M0) ; chimiothérapie en cas de résistance à la castration

(*) Classification de D'Amico (**) Tumeur asymptomatique (***) En cas de radiothérapie, curage ganglionnaire à discuter

La suppression androgénique peut être chirurgicale (par la réalisation d'une pulpectomie bilatérale) ou médicale (hormonothérapie). L'hormonothérapie ou le blocage androgénique a pour but la suppression de l'effet des androgènes par suppression de leur production, associée ou non à un blocage des récepteurs périphériques aux androgènes.

L'hormonothérapie médicale utilise les approches suivantes :

- Les agonistes de la Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) : ces traitements ont pour but de saturer la voie de la LHRH aboutissant progressivement à l'arrêt de production de la testostérone.
- Les antagonistes de la LHRH : ces traitements bloquent directement la voie de la LHRH aboutissant à l'effondrement de la testostéronémie aussi rapidement qu'une castration chirurgicale.
- Les antiandrogènes stéroïdiens ou non stéroïdiens : leur objectif est de bloquer directement le récepteur des androgènes et ils sont parfois associés à une inhibition centrale pour les antiandrogènes stéroïdiens.

  L'acétate d'abiratérone est également un inhibiteur de la synthèse des androgènes. Il agit notamment en inhibant le complexe CYP-17 au sein de la surrénale.

Les recommandations de prise en charge des cancers de la prostate hormono-résistant sont fonction des différentes situations [3] :

- Pour les patients métastatiques chimio-naïfs asymptomatiques ou peu symptomatiques en bon état général, deux traitements peuvent se discuter: l'acétate d'abiratérone ou le docétaxel.
- Pour les patients métastatiques chimio-naïfs symptomatiques et en bon état général : le traitement standard est le docétaxel. Tandis que pour les patients en mauvais état général, pour lesquels la chimiothérapie par docétaxel s'avère impossible, l'acétate d'abiratérone peut être proposé.
- Pour les patients métastatiques prétraités par docétaxel, trois traitements sont possibles : l'acétate d'abiratérone, l'enzalutamide ou le cabazitaxel.

Dans le cadre d'une atteinte métastatique, la recommandation actuelle est une administration de docétaxel à la posologie de 75mg/m^2 toutes les trois semaines, associée à une prise quotidienne de prednisone. Ce schéma thérapeutique repose sur les travaux de Tannock et Petrylack [4], [5] qui ont mis en évidence une amélioration significative à la fois de la survie globale et de la qualité de vie chez les patients traités par docétaxel en comparaison aux patients pris en charge par une chimiothérapie mitoxantrone-prednisone.

1.2 Présentation du docétaxel

Le docétaxel est un antinéoplasique de la famille des taxanes. Il est extrait des aiguilles d'if européen « Taxus Baccata ». Sa forme industrielle est un concentré pour injection dosé à 20 mg/ml (160, 80 et 20 mg), associé à du polysorbate 80. L'administration du docétaxel mélangé dans 250 ml de glucose à 5% ou de chlorure de sodium à 0.9% est réalisée en intraveineuse (IV) pendant une heure. Cette perfusion doit être débutée lentement et sous surveillance.

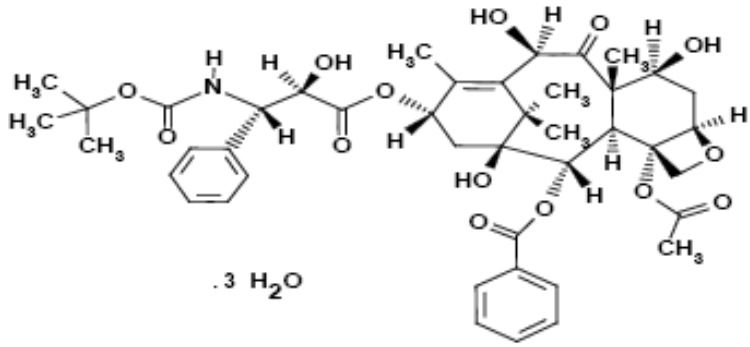

Figure 2: Formule développée du docétaxel [6]

Mécanisme d'action :

La liaison du docétaxel sur la tubuline β favorise l'assemblage en microtubules et inhibe, par stabilisation, leur dépolymérisation. Ceci induit une désorganisation du réseau intracellulaire des microtubules, conduisant à des modifications de morphologie, de mobilité, d'adhésion et de transport cellulaire ainsi qu'à une altération de la formation du fuseau mitotique.

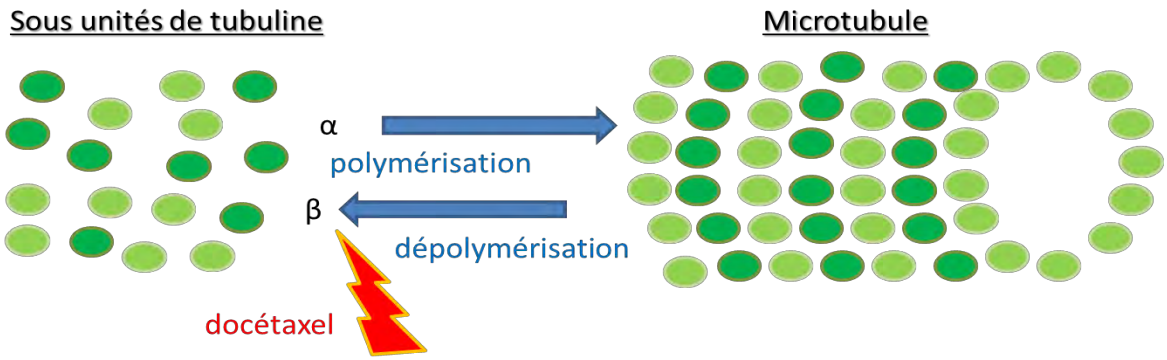

Figure 3 : Mécanisme d'action du docétaxel

Effets indésirables :

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquemment observé avec le docétaxel. Des neurotoxicités, des toxicités cutanées et unguéales, ainsi que des troubles gastro-intestinaux et de l'asthénie sont également décrits.

Indication :

Le docétaxel est largement utilisé en cancérologie dans des indications diverses :

- Dans le cancer du sein, le docétaxel est indiqué en monothérapie ou en association à la doxorubicine, au cyclophosphamide (ou capecitabine) ou au trastuzumab.
- Dans le cancer du poumon non à petites cellules, le docétaxel est indiqué en monothérapie ou en association au cisplatine.
- Dans le cancer de la prostate métastatique hormono-résistant, le docétaxel est indiqué en association avec la prednisone
- Dans le cancer gastrique et des voies aéro-digestives supérieures, le docétaxel est indiqué en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile

Posologie :

Les posologies recommandées varient selon l'indication. Dans le cadre du cancer de la prostate, la dose actuellement recommandée est de 75mg/m^2 toutes les 3 semaines.

La pharmacocinétique du docétaxel:

- Absorption

Le docétaxel n'étant pas absorbé par le tube digestif, il est administré par voie IV.

- Distribution

Le docétaxel se distribue dans tous les tissus et organes à l'exception du cerveau. Il a un profil cinétique indépendant de la dose et conforme au modèle pharmacocinétique (PK) à 3 compartiments, caractérisé par trois demi-vies α, β et γ respectivement de 4 minutes, de 36 minutes et de 11,1 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 113 litres en moyenne. [6]

La répartition du docétaxel dans l'organisme est schématisée par la figure 4 (compartiment central (COMP1) et compartiments périphériques (COMP2 et COMP3)). Le compartiment central représente le compartiment sanguin. Les compartiments périphériques schématisent deux groupes d'organes distincts nécessitant des délais différents pour atteindre l'équilibre des concentrations entre le compartiment sanguin et tissulaire. Le compartiment périphérique (COMP2) atteint un équilibre rapidement et représente les organes ayant une circulation capillaire fenêtrée. Au contraire, le compartiment profond (COMP3) atteint lentement l'équilibre et modélise des tissus ayant une circulation moins perméable. [7]

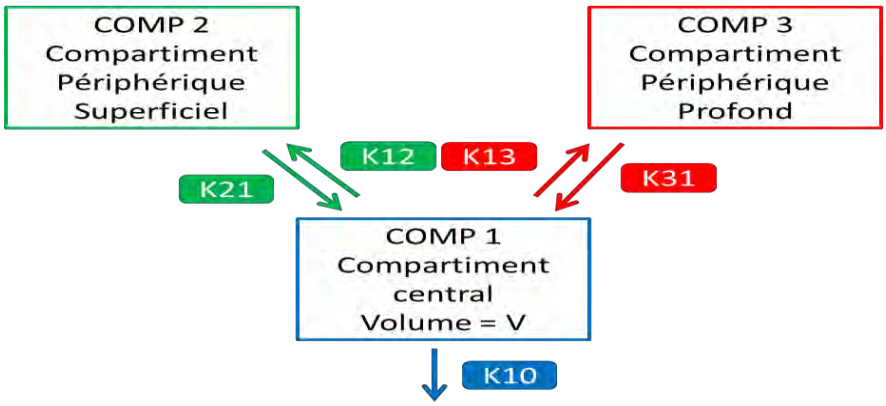

Figure 4 : Schéma représentant la distribution du Docétaxel dans l'organisme.

Le docétaxel se lie fortement aux protéines (> 95 %). Les protéines impliquées sont l'albumine, l'acide α1-glycoprotéine (AAG) et les lipoprotéines. Les estimations montrent que le docétaxel se lie de façon équivalente à ces trois protéines. Cependant, l'AAG du fait de sa grande variabilité de concentrations d'un patient à l'autre, contribue de façon plus importante à la variation interindividuelle de la fraction libre du docétaxel.[8]

Or, la fraction libre est la forme du médicament subissant les processus pharmacocinétiques et provoquant les effets pharmacodynamiques (PK/PD). Il est régulièrement dit que les altérations des liaisons aux protéines plasmatiques provoquent une augmentation de la fraction libre et donc par conséquent une augmentation de l'effet. Cependant, des études récentes ont montré que cette altération de liaison n'est quasiment jamais la cause d'interaction médicamenteuse. [9] En effet, à l'échelle individuelle, l'augmentation de la fraction libre est compensée par l'augmentation de l'élimination.

Métabolisation :

Comme présenté par la figure 5, le Docétaxel est principalement métabolisé par le foie. La clairance corporelle totale est égale à 21 L/h/m^2 en moyenne. [6].

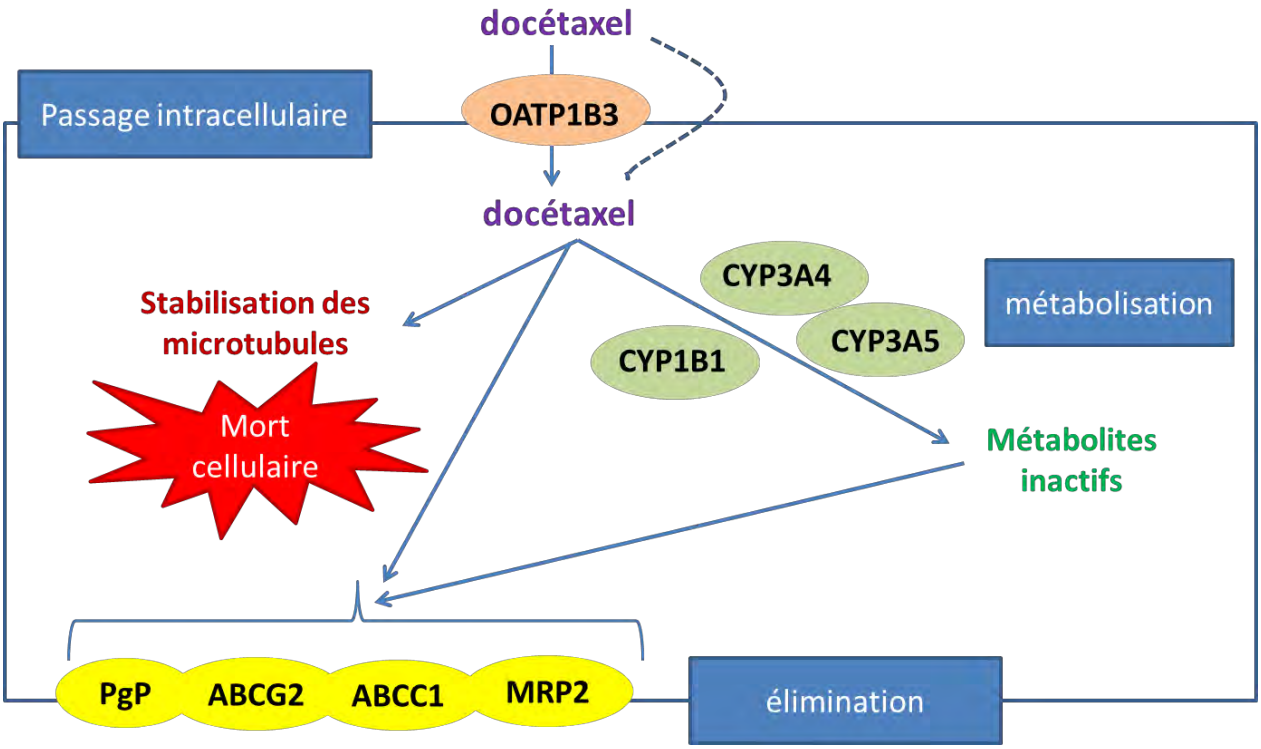

Figure 5 : Schéma du métabolisme du docétaxel

L'entrée du docétaxel dans la cellule s'effectue via **OATP1B3**, aussi appelé **SLCO1B3**, qui est son principal transporteur d'influx.[10] Grâce à son caractère lipophile, le docétaxel peut également entrer par diffusion passive.

Le métabolisme du docétaxel correspond à une oxydation du groupement tert-butylpropionate au niveau de la chaine latérale qui conduit à la formation de 4 métabolites dépourvus d'activité cytotoxique. Les **CYP3A4** et **CYP3A5** sont les deux enzymes les plus impliquées dans la biotransformation du docétaxel. Des études *in vitro* ont permis de montrer que le métabolisme du docétaxel peut être modifié par l'administration simultanée de composés qui induisent ou inhibent les isoenzymes CYP3A4.

Le polymorphisme **CYP1B1*3** serait également associé à une diminution significative du taux de survie globale. [11] Cependant, les quelques travaux ayant étudié l'isoenzyme **CYP1B1** du cytochrome montrent que les interactions entre le docétaxel et ce cytochrome sont indépendantes d'une influence sur la pharmacocinétique. Il s'agirait d'une interaction due à la présence de métabolites de l'œstrogène selon deux mécanismes distincts : d'une part, une interférence empêchant la stabilisation des microtubules par le docétaxel et d'autre part, une altération de la structure du docétaxel.

Elimination :

L'élimination du docétaxel est essentiellement liée à l'excrétion biliaire. Les transporteurs à ATP binding cassette (**ABCB1 ou PgP, ABCG2, ABCC1** et **ABCC2 ou MRP2**) sont impliqués dans le cycle entérohépatique. Ils permettent l'excrétion du docétaxel et de ses métabolites afin qu'ils soient éliminés dans la bile. Cependant, la principale fonction physiologique de ces transporteurs ABC est de protéger les cellules et les tissus contre les toxines environnementales. Ainsi, les polymorphismes des gènes codant pour ces transporteurs peuvent donc non seulement avoir un impact sur l'élimination du docétaxel mais aussi sur la protection des cellules comme les précurseurs des polynucléaires neutrophiles (PNN) ou les cellules tumorales pouvant entrainer une chimiorésistance.

Chacune de ces étapes impliquées dans le devenir du docétaxel peut être à l'origine d'une variabilité. De nombreuses études ont évalué l'impact de ces protéines ou plus précisément l'impact des polymorphismes des gènes codant pour ces protéines, sur les paramètres pharmacocinétiques, la toxicité ou même la survie globale après un traitement par docétaxel.

La pharmacogénétique et les généralités sur les polymorphismes d'intérêt dans le métabolisme du docétaxel

Dans le cadre de notre étude, il a été choisi d'étudier le métabolisme du docétaxel à travers la recherche de 2 polymorphismes sur les gènes codant pour les cytochromes P450 3A4 et 3A5. Et, également d'évaluer l'impact de 6 polymorphismes sur le gène codant le Pregnane Xenobiotic Receptor (PXR), protéine responsable de l'induction de l'activité enzymatique des cytochromes P450.[12]

Les caractéristiques de ces gènes sont détaillées ci-dessous :

Le cytochrome P450 :

Il s'agit de la principale famille d'enzymes impliquée dans les réactions de métabolisation de phase 1 d'un large spectre de médicaments. Elle est principalement exprimée dans le foie. L'expression et l'activité du cytochrome P450 sont une des sources majeures de variabilité de la pharmacocinétique des médicaments. Par conséquent, l'activité du cytochrome P450 est un des déterminants majeurs de l'efficacité et/ou de la toxicité des médicaments.

Les gènes codant pour la famille du CYP 3A sont situés sur le chromosome 7. Leur structure est similaire : la région 5' est relativement courte en comparaison de la région 3' dont la longueur varie selon l'iso-enzyme. Par exemple, la région 3' du CYP 3A4 (1152 nucléotides) est 10 fois plus longue que celle du CYP 3A5 (111 nucléotides). La région 3' étant principalement impliquée dans des mécanismes de régulation, cette différence de longueur est certainement le reflet d'une plus grande régulation génétique pour le 3A4 [13].

Actuellement, trois principaux mécanismes de régulation sont décrits. Le PXR est responsable de l'induction du CYP 3A4 et 3A5. Son mécanisme sera détaillé ultérieurement. Le Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPARα) est également responsable de l'induction du CYP 3A4. Au contraire, les cytokines de l'inflammation induisent une répression de la transcription du CYP3A4 via la voie JAK/STAT.

Le cytochrome P450 3A4 est l'enzyme le plus abondant au niveau du foie et de l'intestin. Il est caractérisé par une forte variabilité interindividuelle. [14] Beaucoup de polymorphismes ont été mis en évidence concernant cet enzyme, cependant peu d'entre eux impactent cliniquement l'activité du CYP3A4.

Chez les patients atteints de cancer, il a été montré que l'activité du CYP450 3A est inversement corrélée avec les marqueurs de la réponse inflammatoire comme la protéine C réactive (CRP) ou l'AAG.[15] Cette activité est également dépendante de l'âge des individus et du sexe. En effet, il aurait été mis en évidence que le métabolisme lié au CYP450 était diminué de 30% après 70 ans [16] et que la clairance moyenne des femmes était 35% plus faible que celles des hommes. [17]

Lors de notre étude, il a été choisi d'étudier le polymorphisme 3A4*22 (rs35599367, 15389 C>T) décrit pour la première fois en 2011. Il s'agit d'une substitution d'un nucléotide C par un nucléotide T localisée au niveau de l'intron 6 du CYP3A4. Selon l'étude HapMap-CEU, sa fréquence allélique dans la population caucasienne est de 5 à 7% pour l'allèle T [18]. Les différentes études s'étant intéressées à ce polymorphisme ont montré chez les patients porteurs, une expression hépatique plus faible du CYP3A4 et une diminution de son activité. [19],[20]

Le polymorphisme 3A5*3 (rs776746, 6986 A>G) est une substitution d'un nucléotide A par un nucléotide G localisée au niveau de l'intron 3 du CYP3A5. Cette substitution est responsable d'un défaut d'épissage lors de la synthèse protéique conduisant à une protéine tronquée, non fonctionnelle.[14] La majorité des sujets caucasiens (85 à 95%) est homozygote pour le variant 3A5*3 et donc déficiente pour cet enzyme. Lorsqu'il est exprimé, il est prédominant ou équivalent au CYP 3A4 dans les tissus extra hépatiques comme le cerveau, le poumon ou le rein.

Tableau 2: Résumé de l'impact des polymorphismes (SNP) du CYP3A

SNP	ID rs	Allèle sauvage > Allèle variant	Conséquences fonctionnelles
CYP3A4	Rs35599367	A>G	La présence du variant conduit à une diminution de l'activité enzymatique du CYP3A4
CYP3A5	Rs776746	A>G	La présence du variant conduit à une protéine non fonctionnelle du CYP3A5

En conclusion, l'expression du cytochrome CYP 450 3A varie sous l'influence d'une combinaison de facteurs incluant les polymorphismes génétiques, l'âge, le sexe de l'individu ainsi que l'exposition aux xénobiotiques et aux cytokines.

Le Pregnane Xenobiotic Receptor:

Le PXR est identifié en 1998 et classé dans la famille des récepteurs orphelins nucléaires. Il joue un rôle dans la régulation du métabolisme des endobiotiques et des xénobiotiques en induisant l'expression des enzymes de phase 1 (ex : CYP 450), de phase 2 (ex : glutathion-S-transférases) et de phase 3 (ex : protéine Multi Drug Resistance MDR). Le polymorphisme génétique de PXR peut donc, de façon indirecte, expliquer les variations métaboliques interindividuelles.

Le gène hPXR est situé sur le chromosome 3 et est constitué de 9 exons [21]. La séquence codante est située au niveau des exons 2 à 9 [22]. Les régions 3'et 5' UTR contiennent des séquences régulatrices modifiant l'activité de PXR en influençant l'export nucléaire de l'ARNm, la localisation cytoplasmique et la stabilité.

La structure protéique est caractéristique des récepteurs nucléaires avec un domaine de liaison à l'ADN (DBD) en N-terminal et un domaine de liaison au ligand (LBD) en C terminal. L'activation de PXR implique l'hétérodimérisation avec le récepteur X de rétinoïdes (RXR) et le recrutement d'un co-activateur. Afin de permettre la fixation de protéines co-activatrices au récepteur stéroïde co-activateur (SRC-1), la dissociation de PXR avec la protéine co-répressive (SMRT) ou avec le récepteur nucléaire corépresseur (NCoR) est nécessaire. En effet, tandis que SMRT et NCoR stabilisent la chromatine et répriment la transcription, les nouvelles protéines activatrices fixées déstabilisent la chromatine et sont capables de recruter la machinerie transcriptionnelle. [23]

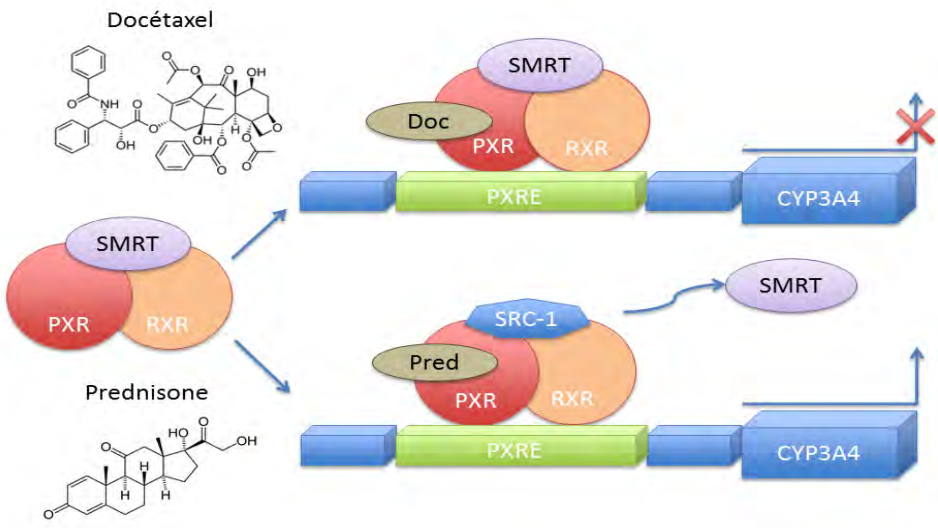

Figure 6 : Mécanisme d'action du docétaxel sur le PXR. Contrairement à la prednisone, le docétaxel se lie au niveau du domaine de liaison au ligand (LBD) mais il n'est pas capable d'induire le déplacement de SMRT indispensable pour l'induction du CYP3A4.[23]

Dans le cadre de notre étude, il a été choisi de s'intéresser à 6 polymorphismes au niveau du gène PXR. Les conséquences fonctionnelles de ces polymorphismes ainsi que les impacts sur les paramètres PK mis en évidence par des études préalables sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3: Conséquences fonctionnelles et impact sur les paramètres PK des polymorphismes d'intérêt de PXR.

SNP	ID rs	Allèle sauvage > Allèle variant	Conséquences fonctionnelles Impact sur les paramètres PK
PXR	rs1523130	C>T	Diminution de l'expression de PXR et CYP3A4 chez les porteurs de l'allèle variant [24] Clairance de la mémantine diminuée chez les porteurs de l'allèle variant [25]
	rs3814055	C>T	Les variants homozygote ont une induction de l'activité du CYP3A4 par la rifampicine deux fois plus forte [22]
	rs1523127	A>C	La présence du variant est associée à une augmentation de l'expression de l'ARNm du CYP3A4 [22]
	rs6785049	A>G	
	rs2276707	C>T	Après induction par la rifampicine, augmentation du taux d'expression de l'ARNm du CYP3A plus importante chez les patients hétérozygotes mutés que chez les patients homozygotes sauvages [22]
	rs3732359	G>A	Augmentation de la clairance du midazolam chez les patients homozygotes mutés [26]

1.3 La Prednisone

Elle appartient à la classe des anti-inflammatoires stéroïdiens.

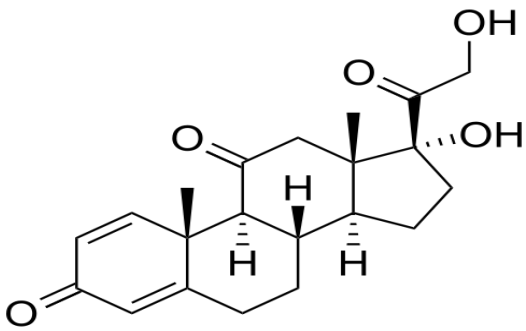

Figure 7 : Structure développée de la prednisone

Mécanisme d'action :

Dans le cadre de la prise en charge du cancer de la prostate, la prednisone va agir selon deux mécanismes d'action :

- spécifique : Elle entraine l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire en exerçant un rétrocontrôle négatif sur l'hormone adrénocorticotrophine (ACTH). Par conséquent, il est observé une diminution de la synthèse des androgènes, déhydroépiandrostérone (DHEA), androstènedione et un faible taux de testostérone, permettant une moindre stimulation des cellules prostatiques hormonosensibles.[27]
- non spécifique : activité anti-inflammatoire.

Posologie :

Elle est utilisée en association avec le docétaxel à la dose de 10 mg/jour en continu dès le premier jour du cycle 1.

Interaction médicamenteuse :

La prise orale quotidienne de prednisone associée à une administration per os de dexaméthasone préalable à la perfusion du docétaxel a été étudiée chez 42 patients atteints d'un cancer de la prostate. Aucun effet de la prednisone sur les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'a été observé.[6]

Pourtant, il est admis que la prednisone est un puissant inducteur de l'activité enzymatique du cytochrome P450 via le PXR.

2. Particularités de la prise en charge des sujets âgés.

Comme évoqué précédemment, le cancer et notamment le cancer de la prostate est une pathologie prédominante chez la personne âgée. En effet, L'âge moyen au diagnostic étant de 71 ans, [1] il est indispensable d'avoir une approche oncogériatrique. Les recommandations actuelles préconisent l'évaluation oncogériatrique de tout patient âgé de plus de 75 ans, afin de mettre en place le traitement le plus adapté.

C'est pourquoi, l'approche oncogériatrique se développe depuis plusieurs années grâce à la Société Internationale d'Oncogériatrie (SIOG). Cette société pluridisciplinaire a été fondée en 2000 et s'étend aujourd'hui dans 40 pays à travers le monde. Son objectif est d'encadrer et d'améliorer la prise en charge des patients âgés présentant un cancer. Dans cette perspective, la SIOG travaille sur les 3 axes suivants : l'éducation, la promotion de la recherche et les pratiques cliniques. [28]

Nous nous intéresserons principalement à l'impact de la SIOG sur les pratiques cliniques. Une des mesures d'intérêt est la préconisation de l'appréciation de l'état de santé en amont de la prise en charge des personnes âgées qui constituent une population très hétérogène. L'objectif est de pouvoir identifier les personnes âgées fragiles afin de leur proposer une prise en charge adaptée.

2.1 Notion de fragilité

La définition la plus unanime a été empruntée à Campbell [29] : la fragilité est une réduction multisystémique des aptitudes physiologiques limitant les capacités d'adaptation au stress ou au changement d'environnement, ou une vulnérabilité liée à une diminution des réserves physiologiques propres de l'individu. La fragilité décrit un état d'équilibre précaire avec un risque de déstabilisation, une sorte d'état intermédiaire entre la « robustesse » et la dépendance.

La symptomatologie clinique associe des signes physiques et des signes psycho-affectifs. La fragilité est un état réversible qui est corrélé avec le risque de dépendance, d'hospitalisation, de morbidité et de mortalité.[30]

Le diagnostic est le problème principal du concept de fragilité. Le dépistage est réalisé grâce à diverses échelles multidimensionnelles.

2.2 Les évaluations gériatriques.

Dans cet objectif de diagnostic et afin d'évaluer les variations biologiques et cliniques liées à l'âge, il a été développé le Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) ou évaluation gériatrique globale.[31] Cette évaluation multidisciplinaire est un ensemble de tests utilisés par les gériatres chez tous les patients âgés de plus de 70 ans. Elle inclut généralement une évaluation de la cognition, des comorbidités, du statut psychologique, du statut fonctionnel et des dépendances, des médications associées, de la nutrition et des conditions socio-économiques.[32],[33]

Les paramètres étudiés dans le cadre du CGA ainsi que les éléments permettant leur évaluation sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4: Paramètres étudiés dans le cadre du CGA associés aux éléments permettant leur évaluation. [34]

Paramètres étudiés	Eléments permettant l'évaluation
Cognition	« Mini-Mental Statut Examination » (MMSE)
Co-morbidités	Nombre et sévérités des co-morbidités CIRS-G
Statut psychologique	Echelle de dépression gériatrique (GDS)
Fonction	Statut de performance « Activity of Daily Living » (ADL) « Instrumental Activity of Daily Living » (IADL)
Traitement médicamenteux	Nombre de médications, médications adaptées Risques d'interactions médicamenteuses
Nutrition	« Mini-Nutritional Assessment » (MNA)
Conditions socioéconomiques	Conditions de vie Prise en charge adaptée
Syndromes gériatriques	Démence, délire, dépression Chutes Fractures osseuses spontanées

Les dysfonctionnements associés sont présentés dans la partie suivante, ainsi que leur incidence et leurs conséquences sur la qualité de vie ou la survie des patients.

Les troubles de la fonction cognitive peuvent entrainer une dégradation de la mémoire, du raisonnement, du comportement et de l'aptitude à réaliser les activités quotidiennes. Ces troubles prennent d'autant plus d'importance lorsque la personne est âgée. Aux Etats-Unis 6 à 10% des patients de plus de 65 ans présentent une démence, cette prévalence approche 50% au-delà de 80 ans [35]. Il est également important de souligner que sans dépistage, les troubles cognitifs chez les patients âgés sont souvent sous-diagnostiqués.

Les troubles de la fonction cognitive sont le plus souvent évalués à l'aide du Mini Mental State Examination (MMS) ou échelle d'évaluation des fonctions cognitives. Ce test est décomposé en 11 questions et permet une évaluation rapide. Il est divisé en 2 sections. La première, notée sur 21, évalue à l'oral, l'orientation, la mémoire et l'attention du patient. La seconde section, notée sur 9, évalue à l'écrit la capacité à formuler une phrase spontanément ou à recopier un polygone.[36] (Annexe 1)

Dès le diagnostic de cancer, le statut cognitif du patient va influencer le choix de la prise en charge [32]. En effet, l'observance au traitement sera d'autant plus compliquée que les troubles de la personnalité ou de la mémoire seront importants. De plus, certaines études ont mis en évidence une diminution de l'espérance de vie chez les patients atteints de troubles cognitifs.[37]

Une altération de la fonction cognitive peut également entrainer un isolement social qui aura lui-même un impact sur le devenir du patient.

En effet, de nombreuses études ont mis en évidence une association entre la situation sociale (soutien social, situation maritale et importance du réseau social) et le pronostic vital du patient traité pour un cancer. Ces analyses révèlent que le mariage et une situation socioéconomique confortable sont associés à un taux de mortalité plus faible. Ceci peut être expliqué par le soutien apporté par la sphère familiale et également par une recherche plus attentive d'une prise en charge adaptée. Le statut économique et de meilleures connaissances peuvent également influencer le délai entre le diagnostic et l'accès aux soins. De plus,

certaines études ont montré que les hommes mariés avaient généralement une meilleure forme physique avec un bon suivi des comorbidités, ce qui permettrait de combattre plus facilement le cancer.[38]

Par ailleurs, l'isolement social est souvent la cause ou la conséquence d'un syndrome dépressif.

La dépression constitue un trouble mental courant, caractérisé par divers symptômes tels que la tristesse, la perte d'intérêt, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil et de l'appétit, une sensation de fatigue et un manque de concentration.

En 2010, l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) a évalué que 2,6% des hommes dans la tranche d'âge de 55 à 75 ans présentaient une dépression.[39] Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation de l'incidence de la dépression chez les individus traités pour un cancer de la prostate. Celle-ci peut à la fois résulter des traitements anticancéreux mais également de l'anxiété relative au contrôle de la maladie (surveillance du taux de PSA), des dysfonctions érectiles ou de l'incontinence urinaire secondaires à la prise en charge.[40] Récemment, il a été montré que l'incidence des syndromes dépressifs était liée positivement à l'âge chez les individus atteints de cancer.[41] De plus, il est important de garder en mémoire que les syndromes dépressifs sont probablement sous-diagnostiqués. En effet, certains des symptômes de la dépression sont difficiles à différencier des effets secondaires liés au traitement et/ou à la maladie.

La Geriatric Depression Scale (GDS) ou l'échelle de dépression gériatrique est couramment utilisée pour évaluer la gravité de la dépression. (Annexe 2) Cette échelle de dépistage permet, à l'aide de 15 questions fermées, de classer les patients âgés en 3 catégories :

- Score < 5 : Patient sans syndrome dépressif
- 5 < Score < 10 : Patient présentant un risque de développer une dépression
- Score >10 : Le diagnostic de syndrome dépressif modéré à sévère est posé. [42]

Dans le cadre particulier du cancer de la prostate, plusieurs études ont essayé d'évaluer l'impact de l'hormonothérapie sur les troubles psychiques. Le traitement par antiandrogènes n'aurait pas de lien avec une augmentation de l'incidence ou une aggravation des dépressions, mais, ces résultats sont encore discutés. [43]

Il est aujourd'hui connu que le dépistage d'une dépression est associé à un taux élevé de mortalité.[44] Cette observation est retrouvée aussi bien dans les études évaluant les dépressions diagnostiquées de façon antérieure ou postérieure au dépistage du cancer.[45] Plus spécifiquement, la dépression du sujet âgé expose aussi à une diminution de l'activité physique, des hospitalisations plus fréquentes et plus longues, et à un risque plus élevé d'entrée en institution.[46] Elle aura donc également comme conséquence de conduire à une perte d'indépendance fonctionnelle.

Par ailleurs, il a déjà été montré que le nombre d'hospitalisations à suivre ainsi que la survie sont positivement corrélés au niveau de dépendance de la personne âgée. [47]

Cette dépendance est le plus souvent évaluée à l'aide de deux tests : Activity of Daily Living (ADL) ou échelle des activités de la vie quotidienne [48] (annexe 3) et Instrumental Activity of Daily Living (IADL) ou échelle des activités instrumentales de la vie courante [49] (Annexe 4). L'ADL évalue les activités basiques de la vie quotidienne (toilette, habillement, utilisation des WC, transfert, continence et alimentation) tandis que l'IADL s'intéresse aux activités nécessitant un plus haut niveau de cognition et de jugement (utilisation du téléphone, capacités à faire les courses, à faire la cuisine, à faire le ménage, à laver le linge, utiliser les transports, prendre les médicaments et gérer l'argent). Il convient de souligner que le sujet évalue lui-même ses capacités. Une vérification auprès des proches ou une mise en situation peut être nécessaire.

L'évaluation de la dépendance est un facteur clé utilisé pour évaluer l'état de santé du patient. Une étude italienne, à l'aide d'une analyse multivariée, a montré que les patients âgés atteints d'un cancer qui étaient ADL-dépendant ou IADL-dépendant avaient une probabilité près de deux fois plus élevé d'avoir plus de comorbidités (indice d'un Satariano élevée) que les patients indépendants.[50]

L'augmentation des dépendances chez la personne âgée peut donc être expliquée par sa pathologie cancéreuse mais également par ses comorbidités associées.

Les comorbidités sont considérées avec intérêt en amont de la prise en charge du cancer de la prostate. En effet, leur présence va directement influencer les risques auxquels le patient est exposé. De plus, le nombre et la sévérité des comorbidités augmentent avec l'âge.

Le Cumulative Illness Rating Scale of Geriatrics (CIRS-G) ou évaluation des comorbidités est une méthode d'évaluation pouvant aussi bien être utilisée chez le patient jeune ou âgé. Il permet de différencier 14 organes. Chacune des comorbidités est rattachée à l'organe correspondant et évaluée selon la gravité de 1 (léger) à 4 (extrêmement sévère). Si plusieurs comorbidités touchent le même organe, seule la plus sévère est comptabilisée.[51] (Annexe 5)

Les principales comorbidités retrouvées chez les patients atteints d'un cancer de la prostate sont des pathologies cardiaques et respiratoires, et sont fortement corrélées à une augmentation du risque de décès. [52] Plusieurs auteurs ont déjà montré l'importance des comorbidités pour la survie des patients. [51]

L'évaluation des comorbidités est particulièrement importante avant d'initier la prise en charge du cancer de la prostate. En effet le cancer de la prostate ayant une évolution lente, il est aujourd'hui admis que le traitement est bénéfique uniquement si le patient survit à ces comorbidités au-delà de 10 ans. [53]

De la même façon, la dénutrition a un impact important sur le pronostic de la personne âgée atteinte de cancer [54]. Or, elle est fréquente chez le sujet de plus de 70 ans et plus précisément chez les patients atteints de cancer.

Elle est alors appelée cachexie tumorale et touche approximativement 50% des sujets au cours de leur prise en charge.[55] Elle peut être causée par un apport diététique inadapté notamment l'apport protéique. Mais elle est également en lien direct avec le cancer qui engendre un hyper catabolisme, ou avec les thérapeutiques spécifiques responsables d'effets secondaires tels que les troubles digestifs ou les mucites [54]

Elle peut être estimée grâce au Mini-Nutritional Assessment (MNA) ou échelle d'évaluation nutritionnelle.[56] Le MNA offre la possibilité de combiner des mesures anthropométriques telles que le poids, la taille ou la perte de poids avec la notion de facteurs de risques de malnutrition (la maladie, la santé mentale, la dépendance fonctionnelle…) Le score maximal du MNA est de 30. Un score inférieur à 17 indique une dénutrition, un score compris entre 17 et 23,5 indique un risque de dénutrition. (Annexe 6)

Dans le cadre du cancer de la prostate, une étude a montré que la malnutrition était corrélée à la fois à la présence de métastases et à un syndrome gériatrique. [57]

Le Syndrome Gériatrique (SG) est une situation de santé qui résulte de facteurs multiples et divers, incluant les effets du vieillissement et des facteurs précipitants tel que le cancer dans notre cas. Il peut être composé d'un ou plusieurs facteurs détaillés précédemment tels que la perte d'indépendance fonctionnelle, des troubles cognitifs, une dépression ou une dénutrition. La prise en charge du syndrome gériatrique est donc multifactorielle et requiert une approche globale du patient.

Idéalement, une évaluation gériatrique multidisciplinaire comme le CGA devrait être réalisée systématiquement avant l'initiation d'un traitement chez le patient âgé. En effet, ces évaluations ont montré qu'elles permettaient d'améliorer la prise en charge oncogériatrique. [34][31] Cependant, la faisabilité de ces tests en routine est limitée car trop chronophage. L'objectif des oncogériatres est de cibler les personnes à risque nécessitant une évaluation approfondie à l'aide de test de dépistage.

La dernière révision des recommandations de la SIOG a permis de comparer les tests de dépistage et de présenter les intérêts d'un nouveau test, l'échelle de dépistage du G8 (G8). Ce test est composé de 8 items multifactoriels (Annexe 7) évaluant l'état gériatrique du patient sur un score allant de 1 à 17. Sa réalisation prend approximativement 5 minutes et les patients ayant un score inférieur à 14 sont ensuite soumis à une évaluation gériatrique approfondie. Huit études ont comparé une évaluation gériatrique complète (CGA) à ce test de dépistage. Les résultats montrent que le G8 permet d'obtenir une appréciation de l'état gériatrique avec une sensibilité allant de 65 à 92% et une spécificité allant de 3 à 75%.[58] Le G8 a également été évalué et peut être utilisé en tant que facteur prédictif de toxicité. En effet, les patients

ayant un score ≤ 14 déclarent plus fréquemment des toxicités sévères à la chimiothérapie que les patients avec un score supérieur : 64.6% vs 46.9% (chi2=5.029 ; p=0.025) [59] De la même façon, dans une étude prospective, le G8 a été présenté comme un facteur pronostic de survie pouvant être utilisé dans divers cancers solides. Les patients présentant un score G8 anormalement faible étaient associés à une diminution de l'espérance de vie.[60] Une étude récente a également montré que le G8 était un facteur prédictif du déclin fonctionnel. [61]

Les différentes évaluations gériatriques ont permis à la SIOG d'établir une classification des patients âgés atteints de cancer. Cette classification a été utilisée dans le cadre de notre étude et est détaillée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Schéma général de la prise en charge thérapeutique des patients âgés en fonction de leur état de santé recommandée par la SIOG [33].

Groupe 1 Patients présentant un vieillissement harmonieux	Comorbidité (CIRSG) grade 0,1 ou 2 Indépendant pour les IADL pas de dénutrition	Traitement Standard
Groupe 2 Patients présentant une vulnérabilité (dysfonctionnement réversible)	Comorbidité (CIRSG), au moins une de grade 3 Dépendant pour au moins une IADL Dénutrition	Traitement Standard
Groupe 3 Patients présentant une fragilité (dysfonctionnement irréversible)	Comorbidité (CIRSG), plusieurs grades 3 ou un grade 4 Dépendant pour au moins une IADL Altération cognitive, Désorientation, confusions répétées Dénutrition sévère	Traitement Adapté
Groupe 4 Patients atteints d'une maladie au stade terminale	Comorbidité (CIRSG) majeures Phase terminale, alitement Altération cognitive	Traitement symptomatique

2.3 Altérations pharmacocinétique-pharmacodynamique chez le sujet âgé

En dépit du fait que la population gériatrique constitue la majorité des patients atteints de cancer, elle est très peu représentée dans les essais cliniques. En effet, une étude rétrospective a évalué la participation des patients âgés de plus de 65 ans aux essais cliniques et a montré qu'elle ne représentait que 22% des patients inclus dans les études alors que 58% des patients porteurs d'un cancer avaient plus de 65 ans.[62]

Les recommandations de prise en charge sont donc actuellement extrapolées à partir de résultats d'essais cliniques réalisés sur de jeunes patients. Pourtant, les effets pharmacologiques observés chez les sujets âgés peuvent différer des effets connus chez les sujets jeunes. Ces changements concernent à la fois la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament. [63]

D'une part, il a été établi que toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme sont influencées par le vieillissement. [63] Le tableau 6 détaille ces modifications physiologiques

Tableau 6: Modifications physiologiques liées à l'âge [63]

Absorption	Généralement peu modifiée avec l'âge.
Distribution	La distribution est appréciée par le volume apparent de distribution (Vd). Celui-ci peut être modifié, chez la personne âgée, par : 1. L'augmentation de la masse graisseuse au détriment de la masse musculaire ce qui entraîne une augmentation du Vd des molécules lipophiles comme le docétaxel. 2. La diminution de l'eau corporelle totale. 3. La diminution de la perfusion sanguine des tissus entrainée par la diminution du débit cardiaque estimée de 1% par an dès l'âge de 30 ans. 4. La modification de la liaison aux protéines plasmatiques. Le taux d'albumine est 19% plus faible chez la personne âgée que chez l'adulte, du fait d'une altération de la fonction rénale et d'une diminution des capacités de synthèse protidique du foie. Les concentrations plasmatiques en albumine sont beaucoup plus importantes que les concentrations d'AAG. Cependant, l'augmentation des taux d'AAG chez le sujet âgé entraine une augmentation de la fixation des molécules basiques.
Métabolisation :	La fonction hépatique est modifiée chez le sujet âgé à cause de : 1. La diminution de la masse hépatique. 2. La diminution du flux sanguin hépatique de 0.3% à 1.5% chaque année dès 25 ans. 3. La diminution du pouvoir de métabolisation hépatique de 30% après 70 ans.
Elimination	Le métabolisme hépatique conduit à la formation de molécules hydrosolubles éliminées par voie rénale. Cependant, les métabolites du docétaxel étant inactifs, l'altération de la fonction rénale n'a aucune incidence sur l'élimination du docétaxel.

D'autre part, la toxicité des agents antinéoplasiques peut être augmentée suite à des modifications physiologiques liées à l'âge. En effet, la diminution des capacités de compensation physiologique et de réparation des gènes peut expliquer en partie la sensibilité particulière des personnes âgées à des substances comme les antimitotiques.
Chez la personne âgée, la variabilité pharmacodynamique, est liée à :

- La diminution des réserves de cellules souches qui peut compromettre la régénération des tissus, impliquant des toxicités hématopoïétique ou des muqueuses majorées,
- Une altération de certains organes et/ou des systèmes de régulation de l'homéostasie. Ces derniers n'arrivant plus à compenser l'impact des traitements qui est donc majoré. [64]
- Une altération des récepteurs et/ou des voies de signalisation.

L'augmentation de l'exposition aux traitements due à la diminution du métabolisme, associée à une augmentation du risque de toxicité fait de la population gériatrique une population à risque. La particularité de cette population est d'une part, l'augmentation de la toxicité pour les raisons développées ci-dessus et d'autre part, une diminution de l'espérance de vie qui diminue alors le bénéfice du traitement antinéoplasique. L'optimisation de la prise en charge oncogériatrique nécessite de maximiser les bénéfices en minimisant les risques. C'est pourquoi, il est indispensable d'intégrer la population gériatrique au sein des essais cliniques.

Plusieurs études ont déjà présenté les différences pharmacocinétiques/ pharmacodynamiques chez la personne âgée en fonction des molécules anticancéreuses comme le docétaxel. [65] Des essais cliniques ont également recherché un impact de l'âge sur les paramètres PK et/ou PD du docétaxel. Cependant, les résultats présentés étaient contradictoires. En effet, Bruno [66] a été le seul à mettre en évidence une modification des paramètres PK en fonction de l'âge. Les trois études suivantes n'ont pas retrouvé cet effet sur les paramètres PK. [67]–[69] Cependant, deux d'entre elles ont souligné que les patients âgés étaient plus sensibles aux effets neutropéniants du docetaxel. [68], [69]. Ces résultats sont synthétisés dans le tableau 7.

Tableau 7: Tableau récapitulatif des études ayant comparé les paramètres PK du docétaxel entre les personnes âgées et les sujets jeunes.

Référence	Type de cancer	Dose (mg/m^2) / schéma	patients		
			Nombre d'inclusions	âge	résultats
[66]	divers	divers	640	≥ 71	Diminution de la clairance de 7%
[68]	divers	$75mg/m^2$ toutes les 3 semaines	26 25	≥ 65 < 65	Pas de différence PK, mais augmentation des neutropénies chez les personnes âgées
[69]	NSCLC	Hebdomadaire	27 25	≥ 75 < 75	Pas de différence PK, même proportion de neutropénies déclarées malgré des doses plus faibles chez les personnes âgées
[67]	divers	$40mg/m^2$ hebdomadaire	54	≥ 63	Pas de différence PK
[70]	divers	$35mg/m^2$ hebdomadaire	20	≥ 65	Pas de différence PK, Augmentation des toxicités grade 3-4 chez les personnes âgées

Par ailleurs, au sein même de la population gériatrique une hétérogénéité existe due à la différence entre l'âge chronologique et l'âge physiologique. En effet, l'âge chronologique ne reflète qu'en partie le vieillissement personnel. Il est donc indispensable d'être plus discriminant et de mieux appréhender notre statut organique réel en trouvant une autre référence. L'âge physiologique ou âge fonctionnel ou âge biologique reflète l'état fonctionnel exact de l'individu. Il permet donc de décrire l'état physiologique d'un individu à chaque stade de son vieillissement chronologique.

L'âge physiologique est aujourd'hui quantifiable à l'aide des différentes évaluations gériatriques détaillées précédemment. Par conséquent, il est intéressant de rechercher si l'âge physiologique a un impact sur les paramètres PK/PD. Ce travail a déjà été réalisé dans une étude prospective multicentrique chez des patients âgés de plus de 65 ans qui ont été évalués avec l'indice de Karnofsky (KPS). [71] De la même façon que pour l'âge chronologique, l'âge physiologique n'a pas été identifié comme un facteur de risque significatif de toxicité.

Lors de notre analyse de population, l'impact de l'âge chronologique et/ou physiologique sur la PK/PD du docétaxel a été étudié. C'est pourquoi, il est intéressant de présenter maintenant la méthode d'analyse utilisée pour évaluer les caractéristiques des patients.

3. Principes pharmacocinétique / pharmacodynamique et méthodologie d'une analyse de population

3.1 Principe de pharmacocinétique

La pharmacocinétique est une étude descriptive et quantitative du devenir du médicament dans l'organisme au cours du temps. Elle se décompose en quatre grands processus : absorption, distribution, métabolisation et élimination. Ces quatre étapes peuvent être à l'origine de variabilité inter et intraindividuelle car elles sont influencées par de nombreux facteurs.

L'absorption est l'étape qui conduit le médicament de son site d'administration jusqu'à la circulation générale. Le paramètre PK associé est la biodisponibilité qui représente la fraction de la dose du médicament administré arrivant jusqu'à la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle y parvient. La voie IV est la voie de référence car la biodisponibilité est alors de 100%.

La distribution décrit la répartition du médicament dans l'organisme à partir de la circulation générale. Le paramètre pharmacocinétique associé est le volume de distribution qui indique la proportion du médicament hors du plasma.
La liaison aux protéines plasmatiques influence également la distribution du médicament. En effet, seule la fraction libre du médicament se répartit dans les tissus. C'est donc la seule forme avec une action pharmacologique.

L'élimination est un ensemble de processus conduisant à la disparition du médicament de l'organisme. Elle regroupe la métabolisation, processus modifiant la structure chimique afin de la rendre plus soluble et l'excrétion qui élimine le médicament. Le paramètre pharmacocinétique associé est la clairance : représentant la vitesse de décroissance des concentrations dans l'organisme.

La pharmacodynamie regroupe les effets pharmacologiques du médicament sur l'organisme : les effets recherchés et les effets indésirables.

Une approche de pharmacocinétique classique est réalisée en 2 étapes : dans un premier temps, elle consiste en l'estimation des paramètres PK de chaque individu. Dans un deuxième temps, après la définition des sous-groupes en fonction de caractéristiques particulières, les paramètres pharmacocinétiques moyens sont déterminés au sein de chaque sous-groupe en faisant la moyenne des résultats individuels. Cette méthode nécessite des données riches (souvent une quinzaine de prélèvements par patient). Une telle étude est donc longue et coûteuse à mettre en œuvre et pose des problèmes éthiques quant aux nombres élevés de prélèvements nécessaires chez un individu.

3.2 La pharmacocinétique de population

Une autre approche possible de pharmacocinétique est l'analyse de population qui se développe depuis les années 70. Cette approche de population est dite « en une étape » car elle permet une analyse simultanée de l'ensemble des informations (concentrations plasmatiques) de tous les patients d'une population.

Dans une approche de population, l'analyse des données porte d'emblée sur l'ensemble des patients. De ce fait, il n'est pas nécessaire que tous les individus aient des prélèvements aux mêmes moments. L'essentiel est que l'ensemble des prélèvements réalisés sur la population de l'étude renseigne sur le profil complet des concentrations en fonction du temps.

Un des avantages de cette approche concerne les patients puisqu'il va être possible d'obtenir des analyses pharmacocinétiques sans procéder à un grand nombre de prélèvements. Ainsi, il sera possible d'étudier la cinétique d'un médicament dans des catégories de population difficilement accessibles comme la population gériatrique.

A partir de cette analyse globale, les paramètres pharmacocinétiques moyens de la population sont déterminés ainsi que leur variabilité interindividuelle.

Ensuite, pour chaque patient, les paramètres pharmacocinétiques individuels peuvent être déterminés en combinant des informations issues de la population (valeurs moyennes et variabilités interindividuelles) et des informations provenant du patient (concentrations plasmatiques).

De plus, il est aussi possible d'identifier les sources de variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques au sein d'une population de patients. Les paramètres susceptibles d'expliquer la variabilité interindividuelle sont appelés covariables.

Cette méthodologie est également appelée « régression non linéaire à effets mixtes » car elle décompose la variabilité des données observées en deux éléments : la variabilité à effets fixes et celle à effets aléatoires. [72]

- Les effets fixes sont les propriétés observables des individus (paramètres PK, concentrations à un temps t).
- Les effets aléatoires regroupent la variabilité interindividuelle et l'erreur résiduelle (la variabilité intraindividuelle et les erreurs de mesures...).

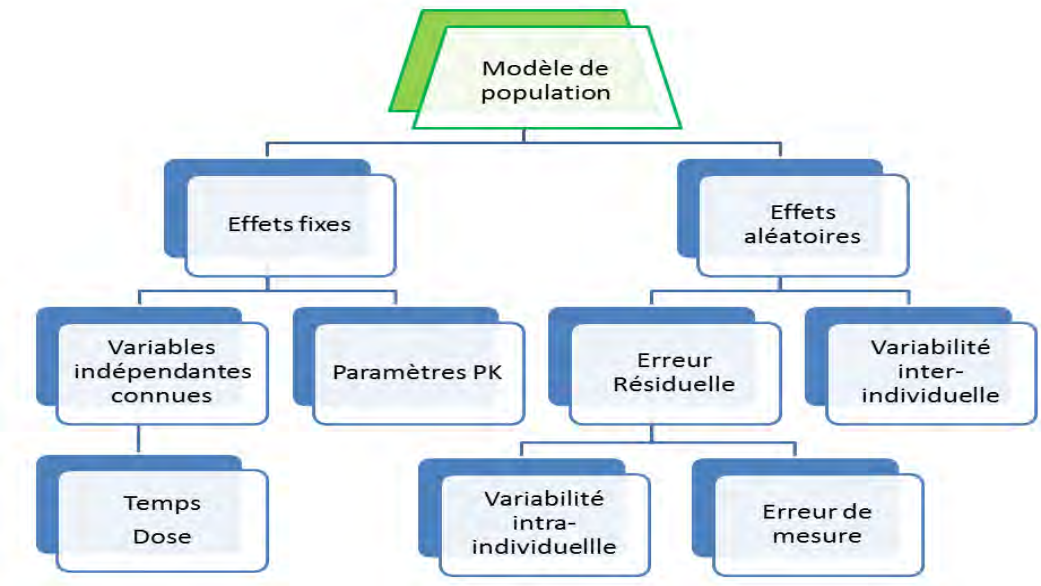

Figure 8 : Composition d'un modèle de population

Les objectifs restent similaires à ceux de la pharmacocinétique classique. Le but est d'obtenir une estimation des paramètres moyens associés à leurs variabilités inter-individuelles, comme la clairance d'élimination (Cl) ou le volume de distribution (Vd).

L'outil le plus souvent utilisé est le logiciel NONMEM [73]. Le logiciel NONMEM permet d'estimer les paramètres pharmacocinétiques décrivant de façon optimale l'évolution des concentrations au cours du temps. Grâce à des itérations successives, il ajuste les valeurs des constantes pharmacocinétiques afin que les concentrations prédites et observées soient le plus proches possible.

La qualité de l'ajustement est représentée par la valeur de la Fonction Objective (FO) correspondant à la somme des écarts entre les concentrations prédites de la population (PRED) et les concentrations observées. Chaque résultat présenté par NONMEM est associé à son intervalle de confiance (IC) à 95% permettant ainsi d'apprécier la précision de l'information obtenue. L'analyse repose sur un ensemble d'étapes successives et imbriquées.

La première étape consiste à sélectionner un modèle PK permettant de décrire au mieux l'évolution des concentrations du médicament en fonction du temps. Selon les propriétés pharmacocinétiques des médicaments, différents modèles compartimentaux peuvent être appliqués pour décrire l'absorption, la distribution et l'élimination du médicament.

Ce modèle PK de population (figure 8) est lui-même composé de deux modèles :

- Le modèle pharmacocinétique structural de base qui décrit la tendance moyenne du comportement des données due aux effets fixes que sont les paramètres pharmacocinétiques.
- Le modèle statistique qui décrit les effets aléatoires. Il comprend la variabilité interindividuelle et la variabilité résiduelle (qui regroupe la variabilité intraindividuelle et les erreurs de mesure).

Le choix du modèle se fait sur des critères statistiques incluant la valeur de la FO, la précision sur les paramètres estimés et la valeur de la variabilité résiduelle, ainsi que sur des critères graphiques, par représentation des concentrations observées en fonction des concentrations prédites par le modèle et en fonction des concentrations individuelles prédites par estimation bayésienne.

La deuxième étape consiste à déterminer les facteurs individuels (nommés covariables) qui influencent significativement chaque paramètre PK (et donc qui permettent d'expliquer une fraction significative de la variabilité interindividuelle du paramètre PK étudié). L'objectif étant de mettre en équation la relation entre le paramètre (ici la clairance) et ces covariables.

Les covariables sont des caractéristiques individuelles démographiques (sexe, poids, âge...), biologiques ou génétiques. Ces paramètres jouent un rôle explicatif. Leurs variations sont étudiées en tant qu'éventuel facteur à l'origine de la variation des variables principales étudiées : les paramètres PK. Elles peuvent être quantitatives ou qualitatives. Elles sont d'abord intégrées une à une au modèle de population sur le paramètre PK. Puis, toutes les covariables significatives en analyse univariée sont intégrées simultanément dans un modèle intermédiaire. Cependant, chaque covariable retenue dans un modèle est une hypothèse supplémentaire qui augmente le risque statistique. Elle doit donc reposer sur un échantillon suffisamment grand (n>20 patients). L'inclusion des covariables dans le modèle permet d'une part d'augmenter l'ajustement et d'autre part d'identifier des caractéristiques influençant la PK, ce qui revient finalement à l'identification de sous-groupes.

L'évaluation du modèle choisi est une étape cruciale des analyses PK et/ou PK/PD. Depuis quelques années, le terme de validation préalablement utilisé est peu à peu remplacé par celui d'évaluation. En effet, la fameuse phrase de Box [74],"all models are wrong, but some are useful" (tous les modèles sont faux, mais certains sont utiles), indique qu'il n'est jamais vraiment possible de valider un modèle. Néanmoins, il est possible d'en évaluer les caractéristiques afin de déterminer s'il est adapté à l'usage souhaité. En effet, la littérature statistique souligne que la méthode d'évaluation dépend des objectifs du modèle et de ses caractéristiques.

Les diagnostics graphiques: la première étape après l'estimation des paramètres d'un modèle est le plus souvent d'effectuer un certain nombre de diagnostics graphiques afin d'évaluer visuellement la qualité de l'ajustement.

1. Les prédictions (de population ou individuelles) en fonction des observations permettent d'évaluer la qualité du modèle structural et de détecter les biais éventuels.
   Ce graphique permet d'évaluer la capacité du modèle à décrire le phénomène observé. On superpose fréquemment les prédictions réalisées avec les paramètres individuels (représentant le meilleur ajustement possible) et les prédictions réalisées avec les paramètres de population (représentatif d'un comportement médian du modèle) sur le même graphe.
2. Les résidus (pondérés ou non) en fonction des prédictions ou de variables explicatives comme le temps permettent de détecter les biais éventuels.
3. La valeur absolue des résidus individuels en fonction des concentrations prédites permet d'évaluer la qualité du modèle d'erreur.

En plus de l'évaluation classique du modèle par des graphiques d'ajustement, une évaluation par Visual Predictive Check (VPC) peut également être réalisée. Les VPC consistent à simuler des observations à partir du modèle final, des paramètres finaux fixés et de la base de données originale. De nouvelles concentrations de docétaxel sont alors simulées pour les temps observés, en tenant compte de la dose administrée aux patients et de la valeur des covariables du modèle. A partir de ces simulations, la médiane des valeurs simulées, ainsi que l'intervalle de prédiction à 90 % sont calculés et superposés aux concentrations observées en fonction du temps. En cas de bonne adéquation du modèle avec les données, uniquement 10% des points observés doivent se situer en dehors de l'intervalle de prédiction à 90%.

Finalement, les paramètres individuels pharmacocinétiques tels que la clairance et le volume de distribution sont déterminés par une estimation bayésienne. La méthode bayésienne est une méthode statistique qui conjugue une information de groupe (information provenant de la population) et des informations individuelles (données de concentrations). Cette méthode permet de déterminer les meilleures doses d'un médicament à administrer à un patient sans avoir besoin d'un nombre élevé de concentrations ce qui la rend appropriée à l'adaptation de posologie en pratique clinique.

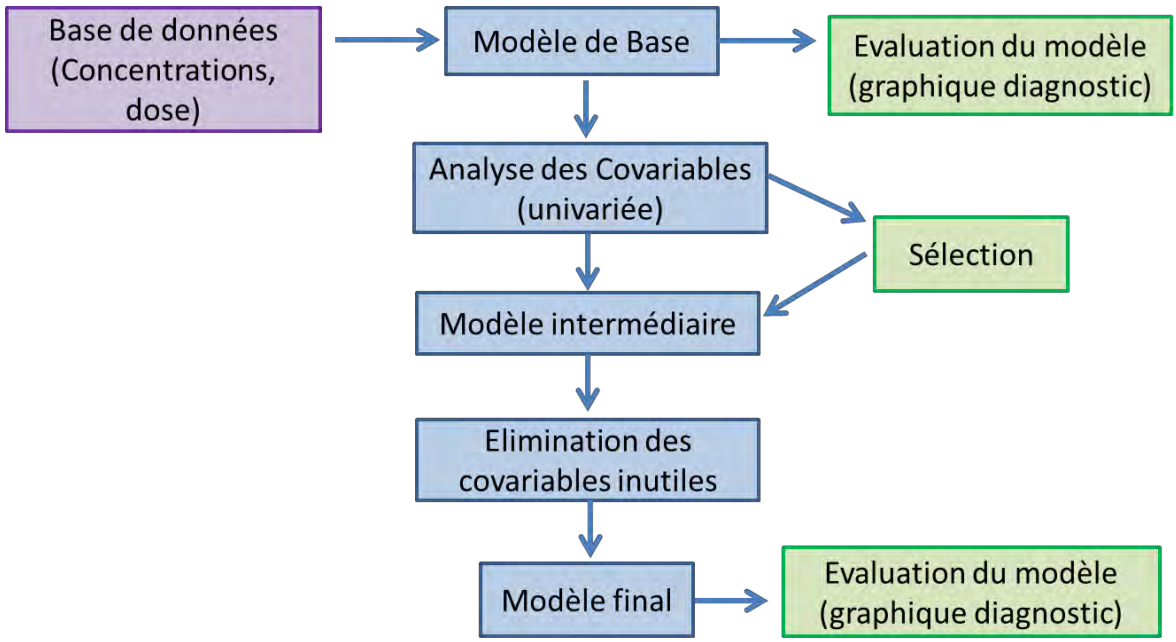

Figure 9: Schéma récapitulatif des étapes d'une analyse de population

L'analyse pharmacodynamique selon une approche de population repose sur la même méthodologie.

3.3 La pharmacodynamie

On distingue deux types d'approches de modélisation de la myélotoxicité des anticancéreux : l'une dite empirique et l'autre dite physiologique.

Les modèles mathématiques empiriques relient un paramètre quantifiant l'exposition au médicament (Aire sous la courbe (ASC), Concentration à l'équilibre (Css), temps durant lequel la concentration plasmatique est au-dessus d'une valeur seuil) à un paramètre évaluant la toxicité comme le taux de PNN au nadir ou le pourcentage de décroissance des PNN) par des relations linéaires, log linéaire ou sigmoïdes (modèle Emax). Ces modèles présentent deux inconvénients majeurs. D'une part, le nadir est fréquemment utilisé comme donnée de toxicité, or l'exactitude du jour du nadir dépend de la fréquence des prélèvements. D'autre part, ces modèles ne prennent pas en compte la durée de la neutropénie dans les paramètres de toxicités.

Pour que la modélisation PK/PD puisse être un outil d'adaptation posologique en clinique, il est nécessaire de modéliser le profil continu des neutrophiles au cours du temps et l'action du décours complet des concentrations de cytotoxiques en fonction du temps sur la décroissance des neutrophiles. [75]

L'effet toxique observé (leuco- ou neutropénie) dépend de plusieurs facteurs que sont :[76]

- La physiologie des granulocytes : pool initial de précurseurs, durée de maturation des précurseurs, cinétique de disparition des cellules circulantes.
- La sensibilité individuelle au cytotoxique
- La durée et le niveau d'exposition au cytotoxique

Quelques modèles PK/PD semi-physiologiques ont été proposés [76]–[79]. Ces modèles permettent de dissocier l'exposition à la molécule de l'effet observé (diminution des leucocytes circulants) par l'existence de compartiments de transit mimant la chaîne de maturation des précurseurs.

Le dernier modèle de Friberg [78] inclus également un paramètre décrivant le rebond des leucocytes après le nadir, en modélisant un phénomène de rétrocontrôle négatif. Ce modèle est adapté à l'analyse par une approche de population à partir de données éparses à l'aide du logiciel NONMEM. Ce modèle a été validé pour différents médicaments cytotoxiques dont le docétaxel et a été utilisé dans notre analyse PK/PD.

Le modèle de Friberg

Le modèle de Friberg est un modèle mathématique « semi-physiologique » mimant la chaîne de maturation des précurseurs à l'aide de 5 compartiments en série :

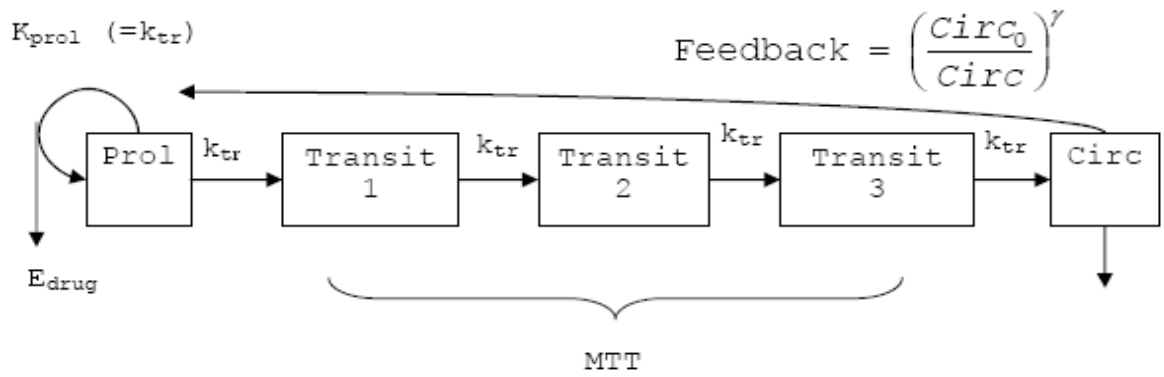

Figure 10 : Structure du modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique décrivant la myélosuppression induite par le docétaxel [78].

Compartiment Prol : compartiment des progéniteurs et des cellules souches représentant les cellules capables de proliférer, avec Circ0 le taux de progéniteurs dans Prol.

Compartiments de transit : trois compartiments mimant les étapes de maturation, MTT étant le paramètre modélisant le temps de maturation de la façon suivante MTT = (n+1)/Ktr avec n le nombre de compartiments et Ktr la constante de transfert. MTT introduit ainsi la notion de délai entre l'administration du docétaxel et l'effet observé.

Compartiment Circ : compartiment dans lequel les polynucléaires circulants sont observés, avec Circ le taux de PNN observé.

Il inclut également un mécanisme de rétrocontrôle qui permet d'expliquer l'effet rebond observé après une neutropénie, le taux de PNN étant alors supérieur au taux basal.

Le modèle de Friberg représente l'effet du docétaxel par la fonction linéaire suivante :
Effet = pente*Conc, avec :

- La Conc qui représente la valeur de la concentration de docétaxel au cours du temps
- La pente qui représente le facteur de sensibilité au docétaxel.
- L'effet du docétaxel qui est mesuré par la diminution du taux de PNN observé (Circ).

Application à la neutropénie chimio-induite:

Les polynucléaires neutrophiles constituent la majorité (60 à 70%) des leucocytes circulants, les autres cellules étant des lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles représentant respectivement environ 30%, 5%, 2% et 1% des leucocytes. Les PNN sont le point final de la différenciation au sein de la moelle osseuse (MO) de progéniteurs (pluripotents puis spécialisés) puis de précurseurs de la lignée neutrophile. La MO produit 50 milliards de PNN chaque jour. En cas de besoin accru en PNN, il existe des compartiments de stockage ou de réserve, mobilisables en quelques minutes : ce phénomène est appelé démargination. Puis, si nécessaire, la production médullaire peut augmenter, régulée par des cytokines (facteurs de croissance hématopoïétiques) et leurs récepteurs situés à la surface des progéniteurs et précurseurs.

Ces PNN matures migrent dans le sang périphérique : 50% des PNN sanguins circulent dans les vaisseaux (= pool circulant) et 50% sont collés aux parois (= pool marginé) : il y a un équilibre permanent entre ces 2 compartiments.

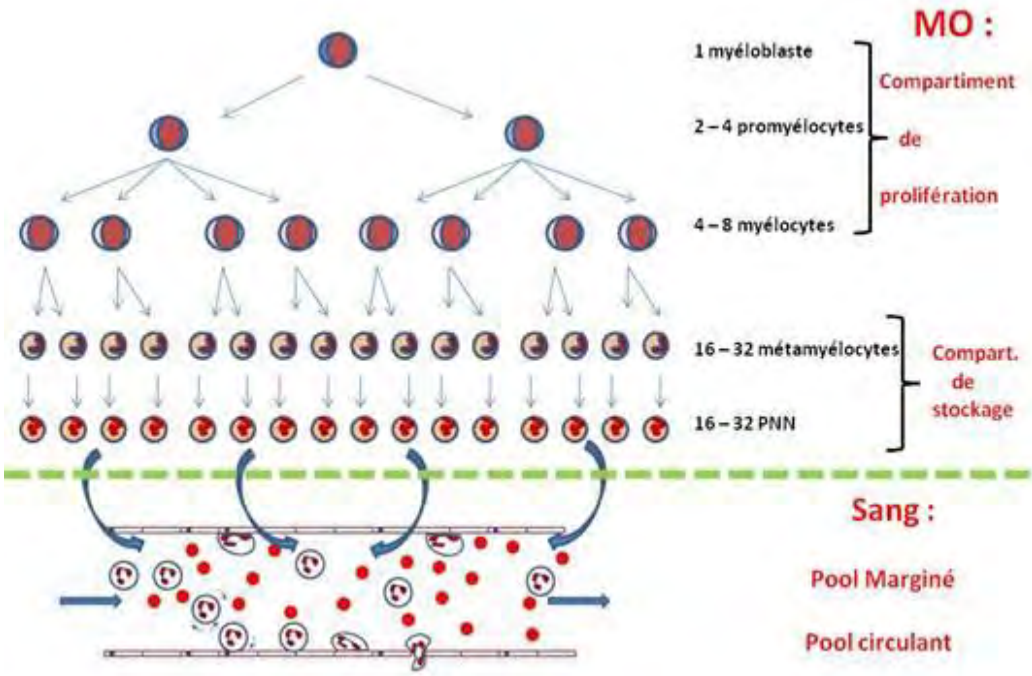

Figure 11: La granulopoïese neutrophile [80]

Au sein des tissus, la principale fonction des PNN est la lutte antibactérienne par phagocytose puis bactéricidie. Les PNN meurent dans les tissus en 1 à 3 jours par un mécanisme de dégénérescence cytoplasmique ou par apoptose. Les débris des PNN sont phagocytés par les macrophages. L'apoptose est retardée dans diverses circonstances : grossesse, excès d'œstrogènes et de progestérone, de glucocorticoïdes ou en milieu hypoxique, permettant ainsi une vie plus longue sur les sites d'inflammation.[80]

Les cellules les plus sensibles à l'action des anticancéreux cytotoxiques sont les précurseurs à activité mitotique. Les cellules souches proliférant peu sont peu sensibles aux chimiothérapies et les précurseurs non mitotiques ainsi que les neutrophiles matures ne sont quant à eux pas sensibles. [81]

La neutropénie est définie comme une diminution du taux des PNN. La principale complication de la neutropénie est le syndrome infectieux. Le risque infectieux augmente avec la durée et la profondeur de la neutropénie. La classification de l'Organisation Mondiale

de la Santé (OMS) permet d'apprécier la gravité de la neutropénie. Elle est détaillée dans le tableau 8.

Tableau 8 : Classification des neutropénies en fonction du grade selon l'OMS

Cotation OMS	**Grade I**	**Grade II**	**Grade III**	**Grade IV**
Taux de polynucléaires neutrophiles	De 1,9 à $1,5*10^9$/L	De 1,4 à $1*10^9$/L	De 0.9 à $0.5*10^9$/L	Moins de $0.5*10^9$/L
Risque infectieux	Insignifiant	Faible	Modéré	Majeur

La neutropénie est une des complications fréquentes du traitement par chimiothérapie. Elle est le plus souvent observée au cours des premiers cycles et dure typiquement 7 à 10 jours. Elle a non seulement des conséquences sur la prise en charge optimale du cancer qui peut être compromise du fait d'adaptations de posologie, de délais ou même d'interruption de traitement. Mais elle a également un impact sur la qualité de vie des patients. En effet, une étude portant sur une importante cohorte (41 779 patients) américaine a montré qu'un patient présentant une neutropénie fébrile était hospitalisé en moyenne 11.5 jours. [82]

Le docétaxel est responsable de myélodépression réversible et non cumulative. Il est retrouvé une neutropénie chez 89% des patients dont 19% sont des neutropénies sévères. La neutropénie est la principale toxicité dose-limitante du docétaxel et les recommandations d'administration du docétaxel sont fonction du taux de PNN. En effet, le traitement doit être interrompu tant que le nombre de neutrophiles n'est pas remonté à un niveau $\geq 1500/mm^3$. De plus, en cas de neutropénie sévère ($<500/mm^3$ durant 7 jours ou plus) pendant une cure de docétaxel, il est recommandé de réduire la dose lors des cycles suivants ou de prévoir l'administration de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF). [6]

Par conséquent, une surveillance fréquente de la formule sanguine doit être exercée chez tous les patients. [6] Cependant, le risque de déclarer une neutropénie fébrile est également dépendant de facteurs de risques liés à chaque patient. Ces facteurs de risques listés par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sont: un âge supérieur à 65 ans, une maladie avancée, des antécédents de neutropénie fébrile, une absence de prophylaxie par facteurs de croissance, une dénutrition, les personnes de sexe féminin ou

présentant une insuffisance hépatique, rénale, ou atteinte de pathologie cardiovasculaire, ou ayant une hémoglobine inférieure à 12 g/dl. [83]

L'identification des patients à risque en amont de la prise en charge permet d'anticiper les mesures prophylactiques associées telles que l'administration de facteurs de croissance granulocytaire.

Une fois déclarée, la prise en charge de la neutropénie consiste en l'administration empirique d'une antibiothérapie à large spectre.

Néanmoins, la neutropénie de grade 3-4 survenant à J8 de l'administration du docétaxel peut être utilisée comme marqueur précoce de réponse au traitement. Une analyse rétrospective chez les patients atteints de cancer de la prostate résistants à la castration a montré une différence statistiquement significative de survie générale entre les patients ayant présenté une neutropénie de grade 3-4 et ceux avec des neutropénies de grade ≤ 2. [84]

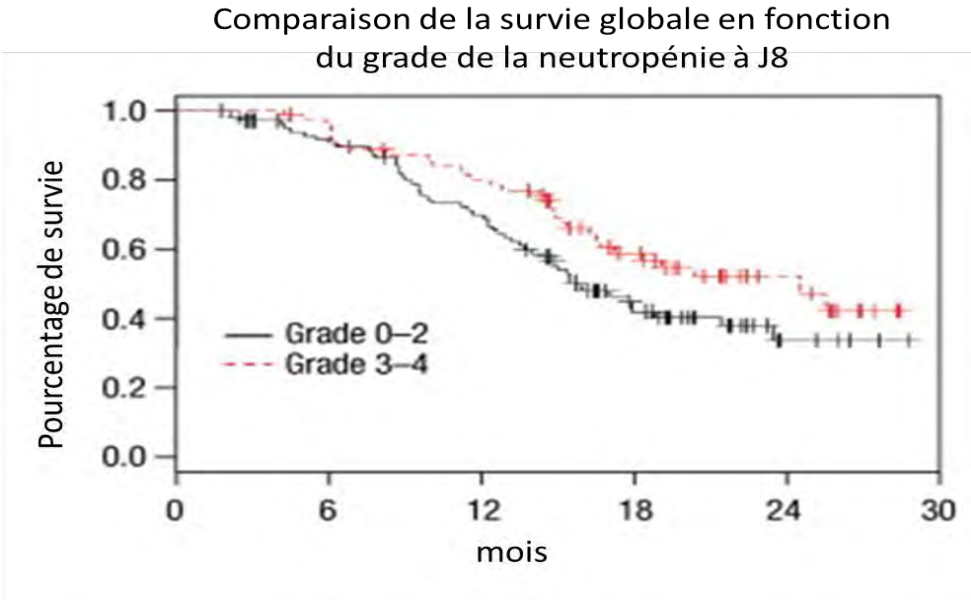

Figure 12: Courbe de survie en fonction du grade de la neutropénie [84]

Ainsi, il est important de maîtriser l'effet neutropéniant des chimiothérapies anticancéreuses à savoir éviter non seulement une neutropénie trop profonde et trop longue en cas de surdosage, mais aussi une trop faible décroissance des neutrophiles synonyme de sous-dosage.

Partie expérimentale

1. Objectifs et problématiques du projet

Le docétaxel, comme la plupart des anticancéreux cytotoxiques, est un médicament à marge thérapeutique étroite. Il nécessite donc une adaptation individuelle de posologie afin de déterminer des doses optimales suffisamment élevées pour garantir une probabilité d'efficacité maximale, tout en évitant une toxicité excessive. Actuellement, l'ajustement individuel de la dose de docétaxel est effectué en fonction de la surface corporelle (SC) du patient.

Notre projet consistait à répondre à un des objectifs secondaires de l'étude G.10 :

« Déterminer par une approche pharmacocinétique/pharmacodynamique des facteurs prédictifs, en particulier issus de l'évaluation gériatrique, de tolérance hématologique à la chimiothérapie docétaxel-prednisone ».

La caractéristique de l'âge « physiologique », illustrée par les différents résultats des évaluations gériatriques spécifiques ou de dépistage comme le score G8, a été évaluée à travers une approche de population. La relation entre l'âge « physiologique » et d'une part les paramètres PK (clairance d'élimination du docétaxel) et d'autre part les paramètres PK/PD (neutropénie chimio induite) a été recherchée.

1.1 Présentation de l'étude G.10

G.10 était un essai thérapeutique de phase II randomisé et comparatif réalisé en ouvert. Le promoteur de l'essai était Unicancer. Ce protocole a été approuvé par le comité d'éthique « Comité de Protection des Personnes de Sud-Ouest et Outre-Mer I ».

L'objectif principal était d'évaluer, de manière prospective, la faisabilité d'une chimiothérapie par docétaxel-prednisone selon un mode d'administration hebdomadaire, ou toutes les 3 semaines. La population étudiée était constituée de patients âgés de plus de 75 ans, considérés selon les critères de la SIOG comme « vulnérables » ou « fragiles », porteurs d'un adénocarcinome de prostate métastatique réfractaire à la castration et progressif.

Chez les sujets jeunes atteints de divers cancers solides, plusieurs études randomisées ont déjà comparé ces deux schémas de traitement. [85]–[88] Elles ont montré que le schéma standard (docétaxel toutes les 3 semaines) était associé à un taux plus important de toxicité hématologique de haut grade. Les résultats de ces études sont détaillés dans le tableau 9.

Cependant, chez les sujets âgés de plus de 75 ans et atteints de cancer de la prostate, une étude rétrospective, sur des données cliniques de 2000 à 2007, a montré que la tolérance du traitement par docétaxel hebdomadaire était plus nuancée. [89] En effet, les patients bénéficiant du traitement hebdomadaire présentaient moins de neutropénie sévère, mais la proportion d'arrêt de traitement pour cause de toxicité était plus importante. Cette différence peut être expliquée par l'état général qui est initialement plus altéré chez les patients traités selon un schéma hebdomadaire.

L'ensemble de ces données confirme l'intérêt d'intégrer une évaluation de l'état gériatrique et d'évaluer la différence de tolérance selon ces deux schémas de traitement en fonction de la classification de la SIOG.

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des études randomisées ayant comparé le schéma d'administration hebdomadaire versus le schéma standard J1-J21.

Référence	Type de cancer	Nombre de patients inclus	Posologie (mg/m^2)	Hebdomadaire vs toutes les 3 semaines	
				Tolérance	Efficacité
[85]	Sein	83	40 mg/m^2 hebdomadaire vs 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines	J_1-J_{21} : augmentation - toxicités grade 3-4 - neutropénie fébrile - stomatite - neurotoxicité	Pas de différence
[90]	Sein	118	35 mg/m^2 hebdomadaire vs 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines	J_1-J_{21} : augmentation - toxicités grade 3-4 - neutropénie fébrile - myalgies - fatigue	J_1-J_{21} : Augmentation du taux de réponse. Pas de différence en temps de progression et de survie globale
[91]	Sein	2466	35 mg/m^2 hebdomadaire vs 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines	J_1-J_{21} : augmentation - neutropénies fébriles grade 3-4 - infections	Survie sans maladie à 5 ans : 77.6% (J_1-J_{21}) vs 81.2% hebdomadaire
[4]	Prostate	669	30 mg/m^2 hebdomadaire vs 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines	Pas de différence	J_1-J_{21} : augmentation de la survie générale vs mitoxantrone
[92]	NSCLC	215	35 mg/m^2 hebdomadaire vs 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines	J_1-J_{21} : augmentation - neutropénies - anémies grade 3-4	Pas de différence
[93]	NSCLC	111	30 mg/m^2 hebdomadaire vs 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines	J_1-J_{21} : augmentation neutropénies grade 3-4	Pas de différence

Chacun des patients a été évalué selon les critères de la SIOG et identifié comme vulnérable ou fragile. Après la classification des patients en fonction des groupes de la SIOG, chacun d'entre eux a ensuite été randomisé dans un des deux bras de traitement :

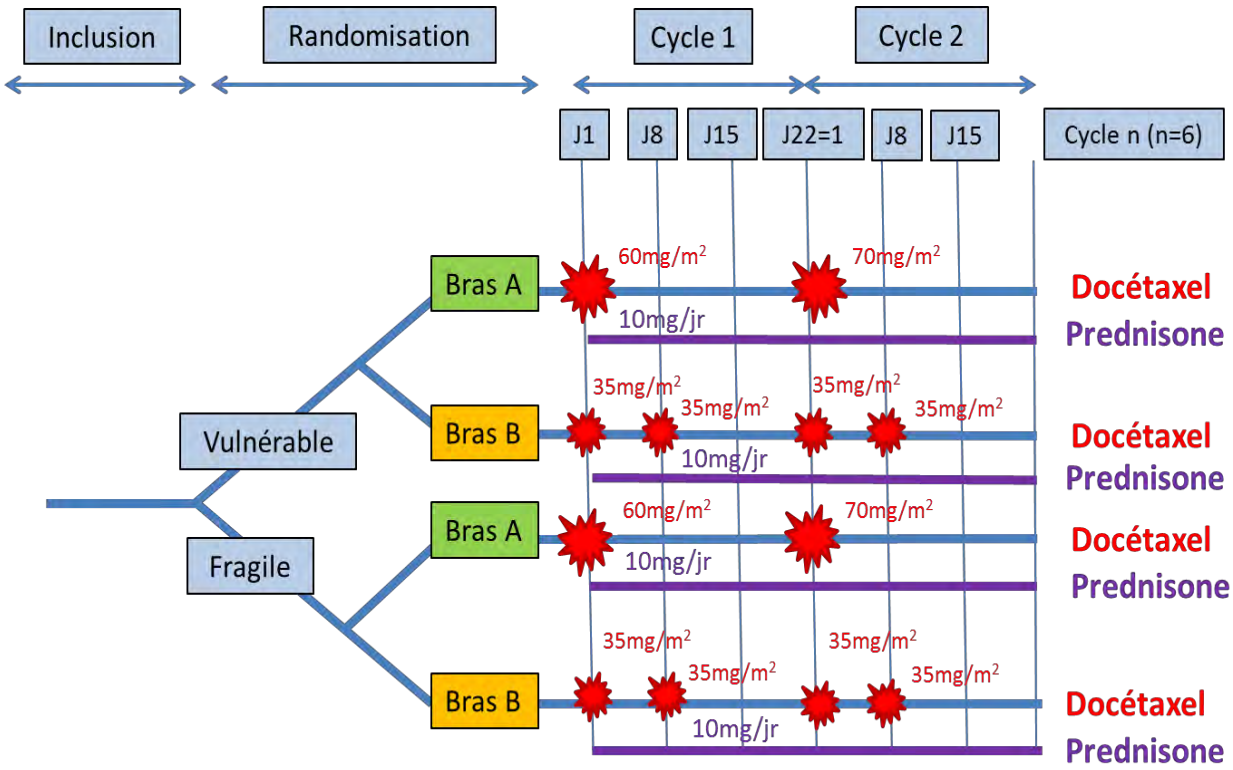

Figure 13: Schéma de traitement de G.10

- **Bras A: Administration toutes les 3 semaines**

Le docétaxel a été administré à la posologie de 70mg/m^2 toutes les 3 semaines. Afin d'améliorer la tolérance, la première administration était une dose de 60mg/m^2. Le nombre maximum de cycles chez un patient répondeur ou stable a été fixé à 6.

Il est intéressant de noter que la dose de 70mg/m^2 administrée tous les 21 jours est inférieure aux recommandations actuelles (75mg/m^2). Cette posologie, adaptée à une population âgée et fragile, a été validée par l'étude rétrospective d'Italiano qui a mis en évidence une amélioration de la qualité de vie tandis que les données de survie globale restaient comparables. [89]

- **Bras B: Administration hebdomadaire**

Le docétaxel a été administré à J1 et J8 du cycle de 21 jours à la dose de 35mg/m^2. Le nombre maximum de cycles chez un patient répondeur ou stable a été fixé à 6.

2. Patients et traitements

Pour rappel, les principaux critères d'inclusion étaient le diagnostic d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez des patients âgés de plus de 75 ans et considérés selon les critères de la SIOG comme vulnérables ou fragiles.

Dès le cycle 1, chacun des patients a reçu quotidiennement de la prednisone à la dose de 10mg. Le docétaxel a été administré en perfusion durant une heure. Les traitements concomitants des patients, connus pour modifier l'activité du cytochrome, ont été listés.

Afin de prévenir la rétention hydrique, les possibles réactions d'hypersensibilité et les troubles gastro-intestinaux, une prémédication a été associée au docétaxel. Un traitement antiémétique, constitué de deux ampoules de 10mg de métoclopramide et/ou de 8mg d'antagonistes des récepteurs à la sérotonine: Sétrons (ondansétron /granisétron) per os ou IV, a été administré 30 minutes avant la perfusion de docétaxel. La dexaméthasone per os était débutée la veille au soir de la perfusion. Son administration biquotidienne était poursuivie pendant 3 jours. Il a été préalablement démontré que ce schéma d'administration n'influençait pas le profil pharmacocinétique du docétaxel.[94]

Pour chaque patient inclus dans l'essai G.10, les données suivantes devaient être recueillies :

- Biologiques : albumine, pré-albumine, paramètres hépatiques (ASAT, ALAT, PAL et bilirubine), AAG et CRP
- Démographiques : âge et SC
- Evaluation gériatrique spécifique : MNA, MMS, EVA, G8, CIRSG, GDS, ADL et IADL.

3. Analyse pharmacogénétique

Concernant l'étude pharmacogénétique, un prélèvement sanguin a été réalisé avant le début du traitement chez chacun des patients. Les prélèvements ont aussitôt été congelés à la température de –20°C puis envoyés à l'institut Claudius Regaud ou les extractions d'ADN ont été centralisées. A la suite de l'extraction de l'ADN, les fragments encadrant les zones de polymorphisme ont été amplifiés par PCR en temps réel. Chacun des patients a été testé pour 8 polymorphismes.

Pour rappel, il s'agit des six polymorphismes du PXR : rs1523130, rs3814055, rs1523127, rs6785049, rs2276707 et rs3732359, du polymorphisme 3A4*22 (rs35599367, 15389 C>T) et du polymorphisme 3A5*3 (rs776746, 6986 A>G).

Afin de valider les protocoles, chaque séquence/sonde a été testée en amont avec des ADNs de patients dont le génotype était connu. Le tableau 10 présente les numéros d'identifications des matériels (sondes Taqman ou primers) nécessaires pour les PCR en fonction des polymorphismes d'intérêt.

Tableau 10 : Présentation des sondes Taqman ou de la séquence de primers utilisés pour l'identification des polymorphismes.(FWD : brin sens / REV : brin antisens)

SNP	Allèle sauvage > Allèle variant	Numéro d'identification du polymorphisme	Numéro d'identification de la sonde Taqman ou de la séquence de primers utilisés	
CYP3A4	A>G	Rs35599367	C_59013445_10	
CYP3A5	A>G	Rs776746	FWD REV-sauvage REV-mutant	ACTGCCCTTGCAGCATTTAG TCCAAACAGGGAAGAGAAAT TCCAAACAGGGAAGAGAAAC
PXR	C>T	Rs1523130	C__9152783_20	
	C>T	Rs3814055	C_27504984_30	
	A>C	Rs1523127	C___263841_20	
	A>G	Rs6785049	C_29280426_10	
	C>T	Rs2276707	C_15882324_10	
	G>A	Rs3732359	C_27470677_30	

L'étude de ces polymorphismes s'est appuyée sur la technique de PCR en temps réel, et plus précisément l'utilisation de deux méthodes: la méthode des sondes d'hybridation et la méthode des courbes de fusion.

3.1 Méthode de PCR associant l'utilisation de fluorochrome et d'une courbe de fusion :

La nature du polymorphisme rs776746 au niveau du cytochrome 3A5*3 a été déterminée à l'aide de la méthode associant un fluorochrome et une courbe de fusion.

Cette technique utilise un marqueur fluorescent (SYBR®green) capable de se loger dans le sillon de l'ADN double brin en cours de synthèse, toutes les 10 bases environ. Cet agent intercalant est peu fluorescent à l'état libre mais sa fluorescence augmente lorsqu'il est lié à l'ADN double brin. Par conséquent, une augmentation de la fluorescence est observée au cours de l'étape d'élongation ainsi qu'à la fin de chaque cycle. L'augmentation de la fluorescence mesurée pendant l'étape de polymérisation est proportionnelle au nombre de produits amplifiés formés (amplicons). Dans ce système, la spécificité de la réaction ne repose que sur la spécificité des amorces, sans contrôle de la taille des amplicons.

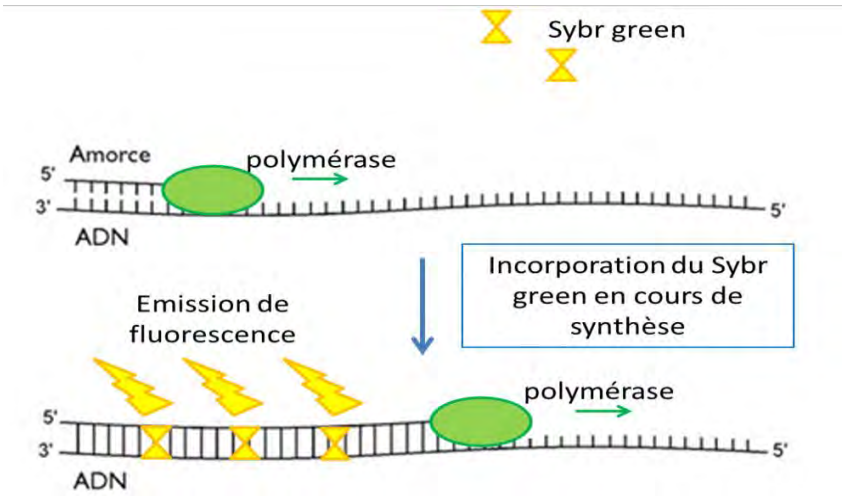

Figure 14: Technique de PCR utilisant le SYBR®green.

Pour vérifier qu'un seul produit de PCR a été amplifié, une courbe de fusion est réalisée en fin de réaction, lors de la phase de décroissance de la température. Chaque produit d'ADN double brin à une température de fusion spécifique définie comme la température à laquelle la moitié de l'ADN est sous forme de double brin et l'autre moitié sous forme de

simple brin. Lorsqu'un seul produit de PCR a été amplifié, le calcul de la dérivé primaire de la courbe de fusion donne une courbe en cloche dont l'abscisse du maximum est le Tm de l'amplicon.

La technique utilisant le SYBR®green est économique et facile. L'inconvénient principal de cette technique est l'absence totale de spécificité de la fluorescence mesurée.

Le protocole utilisé pour l'étude du polymorphisme du CYP3A5 (rs776746) est détaillé en suivant.

Protocole de Recherche avec la méthode des courbes de fusion:

Les manipulations ont été réalisées dans des plaques 96 puits adaptées à la réalisation de PCR quantitative. Chacun des échantillons a été analysé trois fois.

Le témoin négatif utilisé était de l'H_20, tandis que le témoin positif correspondait à un ADN de patient connu, non inclus dans l'essai G.10, exprimant de façon certaine le polymorphisme d'intérêt.

Cent nanogrammes de l'ADN des patients ont été associés à une solution de Master Mix. Deux solutions de Master Mix ont été préparées, la première contenant un primer antisens spécifique de l'allèle sauvage et la seconde contenant un primer antisens spécifique de l'allèle mutant. Les deux solutions contenaient le primer sens ainsi que le marqueur fluorescent SYBR®green. Le Master Mix est une solution prête à l'emploi contenant de la TaqADN polymérase, des desoxynucléotides, du chlorure de magnésium et les tampons de réaction à des concentrations optimales pour une amplification efficace des matrices d'ADN par PCR.

Le cycle de PCR se décomposait ainsi:

- 3 minutes à 95°C, permettant la dénaturation de l'ADN.
- 35 cycles avec 15 secondes à 95°C et 1 minute à 60°C, permettant l'hybridation des amorces et l'élongation.

Ensuite, afin de créer la courbe de fusion :

- 1 minute à 95°C, permettant la dénaturation de l'ADN.
- 80 cycles durant 10 secondes avec le premier à 95°C, et les suivants avec une température diminuant de 0.5°C par cycle.

Pour finir, les résultats obtenus ont été comparés aux résultats théoriques attendus dans une population caucasienne. L'objectif étant de vérifier que ces valeurs respectaient l'équilibre d'Hardy-Weinberg avant d'intégrer ces résultats en tant que covariable dans notre modèle pharmacocinétique.

3.2 PCR utilisant les sondes d'hybridation :

Cette méthode a été réalisée afin de déterminer la nature du polymorphisme du gène du CYP3A4*22 et des 6 polymorphismes au niveau du gène PXR.

Cette technique est basée sur deux principes :

- La technologie Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) au niveau de la sonde d'hybridation. La sonde d'hybridation est marquée de chaque côté par un fluorochrome rapporteur (VIC et/ou FAM) à son extrémité 5' dont l'émission est inhibée par un second fluorochrome inhibiteur (MGB-NFQ) situé à l'extrémité 3'. Ainsi, le fluorochrome rapporteur n'est fluorescent que lorsqu'il est physiquement séparé du fluorochrome inhibiteur.
- L'activité 5' exonucléasique de la Taq polymérase. La Taq polymérase est double brin spécifique et hydrolyse la sonde d'hybridation.

On réalise une amplification PCR contenant le SNP à génotyper, en ajoutant une sonde d'hybridation (Taqman®) qui se fixe au niveau du SNP. La sonde s'hybride à l'intérieur du produit de PCR durant la phase d'hybridation. Lorsque la Taq polymérase atteint la sonde hybridée, son activité exonucléasique va déplacer et dégrader la sonde au niveau de son extrémité 5'. A cette étape, le fluorochrome rapporteur est libéré. La séparation rapporteur-inhibiteur génère une augmentation de la fluorescence. Si l'allèle ne correspond pas au nucléotide présent sur la sonde, celle-ci n'est pas hybridée et n'est donc pas dégradée.

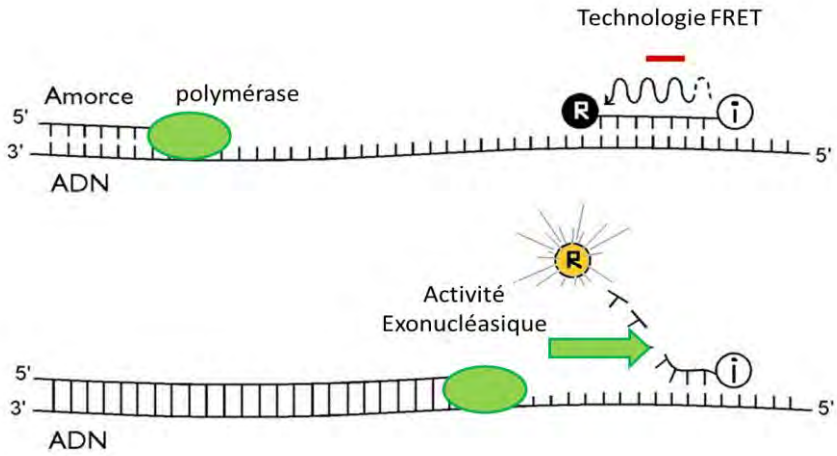

Figure 15: Technique de PCR utilisant une sonde d'hybridation.

En pratique, on utilise un mélange de deux sondes d'hybridation marquées avec des fluorochromes émettant à des longueurs d'onde différentes et qui sont chacunes complémentaires de l'un des allèles attendus (sauvage ou muté). C'est donc le rapport des intensités de fluorescence aux deux longueurs d'onde qui permet de déterminer le génotype de l'échantillon.

Cette technique est doublement spécifique, grâce d'une part aux amorces nécessaires à la PCR et d'autre part à la sonde d'hybridation spécifique du polymorphisme d'intérêt. Elle présente également l'avantage de détecter simultanément plusieurs cibles en utilisant différentes sondes marquées avec des fluorochromes ayant des spectres d'émission différents (multiplexage).[95]

Le protocole utilisé pour l'étude des six polymorphismes du PXR (rs3814055, rs1523127, rs1523130, rs2276707, rs3732359 et rs6785049) et le polymorphisme CYP3A4 (rs35599367) est détaillé en suivant.

Protocole de Recherche avec la méthode des sondes d'hybridation:

Les manipulations ont été réalisées dans des plaques 96 puits adaptées à la réalisation de PCR quantitative. Chacun des échantillons a été analysé trois fois.

Le témoin négatif utilisé était de l'H_2O tandis que le témoin positif correspondait à un ADN de patient connu, non inclus dans l'essai G.10, exprimant de façon certaine le polymorphisme d'intérêt.

Dix nanogrammes d'ADN de patients associé à une solution de Master Mix additionné des sondes d'hybridation (Taqman®) spécifiques du polymorphisme recherché ont été amplifiés. Les sondes d'hybridation étaient spécifiques du polymorphisme étudié et étaient étiquetées avec un fluorochrome VIC pour l'allèle sauvage et FAM pour le variant allélique.

Le cycle de PCR se décomposait ainsi:

- 10 minutes à 96°C, permettant la dénaturation de l'ADN.
- 40 cycles avec 15 secondes à 92°C et 1 minute à 60°C, permettant l'hybridation des amorces et l'élongation.

Les résultats obtenus ont été comparés aux résultats théoriques attendus dans une population caucasienne. L'objectif étant de vérifier que ces valeurs respectaient l'équilibre d'Hardy-Weinberg avant d'intégrer ces résultats en tant que covariable dans notre modèle pharmacocinétique.

Dans un second temps, les résultats des polymorphismes du PXR ont permis la construction d'haplotypes grâce à l'utilisation du logiciel Haploview. Ainsi ces haplotypes ont pu également être analysés en tant que covariables.

Grâce à ces deux techniques, les 8 polymorphismes détaillés précédemment ont été recherchés chez les patients G.10.

L'ensemble des résultats pharmacogénétiques a été utilisé dans le cadre de l'analyse pharmacocinétique. En effet, les polymorphismes choisis impactent principalement le métabolisme du docétaxel. Même si certaines études ont mis en évidence une association entre la toxicité et l'expression des variants de l'ABCB1 [96], aucun polymorphisme n'a permis à ce jour d'anticiper les toxicités des patients à la suite d'une perfusion de docétaxel. L'analyse pharmacodynamique dans le cadre de G.10 a donc essentiellement portée sur les évaluations gériatriques.

4. Analyse pharmacocinétique

Afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques individuels, les patients ont été prélevés à J1 des cycles 1 et 2. Les prélèvements, au nombre de quatre, ont été réalisés selon un schéma de prélèvements limités [97].

- T0: avant injection
- T1: à la fin de la perfusion
- T2: 2h après la fin de la perfusion
- T3: 6h après la fin de la perfusion.

Chacun des prélèvements sanguins collectés étaient de 5mL dans des tubes héparinés.

Les concentrations plasmatiques de docétaxel ont été déterminées par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) couplée à une détection ultra-violet (UV), validée dans le laboratoire de pharmacologie de l'institut Claudius-Regaud [98]. La limite de quantification était de 10ng/ml. Le coefficient de variation en utilisant des échantillons de contrôle de plasma était inférieur à 20.4%.

Comme vu précédemment, une analyse pharmacocinétique de population consiste à définir le modèle capable de décrire de la façon la plus juste les paramètres PK, la variabilité interindividuelle et l'erreur résiduelle. Ce modèle permettant, entre autres applications, de calculer à l'aide d'une analyse Bayésienne, les valeurs des paramètres PK individuels pour chacun des patients.

Pour notre projet, le modèle utilisé correspondait à celui développé spécifiquement pour le docétaxel par Baille et al [97] et déjà exploité par Puisset et al [99].

Dans un premier temps, l'objectif et les résultats de l'étude de Baille utilisés comme point de départ pour notre analyse PK seront détaillés. Puis, dans un deuxième temps, les caractéristiques des patients inclus dans l'essai G.10 seront exposées.

4.1 Le modèle de Baille

L'objectif de l'étude de Baille était de déterminer le schéma de prélèvements limités optimal qui, combiné à une analyse Bayésienne, permettait d'obtenir les paramètres PK individuels du docétaxel avec une précision équivalente à la méthode de référence (méthode de prélèvements non limités).

Dans un premier temps, Baille et al ont défini les paramètres PK de la population grâce à une cohorte de 547 patients, prélevés en moyenne 2.8 fois (min 1-max 5 en 24h).[94]
La construction du modèle a reposé sur 3 étapes :

- La construction du modèle avec une partie de la cohorte (280 patients).
- La validation du modèle avec l'autre partie de la cohorte (267 patients).
- L'amélioration du modèle en travaillant sur la totalité de la cohorte (547 patients).[66]

Le modèle obtenu était tricompartimental avec une élimination de 1^{er} ordre. Les variabilités interindividuelle et résiduelle ont été modélisées comme proportionnelles.

Tableau 11: Paramètres PK estimés par le modèle non linéaire à effets mixtes de Baille [97]

Paramètres PK	**Valeur de population**
Clairance	36.8L/h
Volume de distribution central (V1)	7.83 L
Vitesse de constante intercompartimental k12	$1.19h^{-1}$
Vitesse de constante intercompartimental k21	$1.75h^{-1}$
Vitesse de constante intercompartimental k13	$1.22h^{-1}$
Vitesse de constante intercompartimental k31	$0.0879h^{-1}$

La méthode d'estimation utilisée était la méthode d'estimation d'ordre 1. Cette méthode estime tous les paramètres pour un individu « moyen » (effet interindividuel centré sur 0). Historiquement, la méthode FO est la première technique mise en place pour réaliser les analyses de pharmacocinétique de population. C'est une méthode simple utilisant l'approximation de Taylor et posant l'hypothèse qu'il n'y a pas d'interaction entre la variabilité interindividuelle et la variabilité de l'erreur résiduelle. Même si cette méthode à aujourd'hui montrée des limites, elle permet toutefois l'analyse lorsque les données sont éparses.[100]

Dans un deuxième temps, six schémas de prélèvement ont été évalués. Les paramètres pharmacocinétiques individuels ont été déterminés par une estimation Bayésienne grâce à l'option POSTHOC du programme NONMEM à partir du modèle proposé. Ces paramètres individuels ont été comparés à ceux obtenus à l'aide de la méthode de référence (méthode de prélèvements non limité) et il a été validé que 2 prélèvements chez un patient associé à la méthode Bayésienne permettaient une juste estimation des paramètres PK (précision 12.3%).

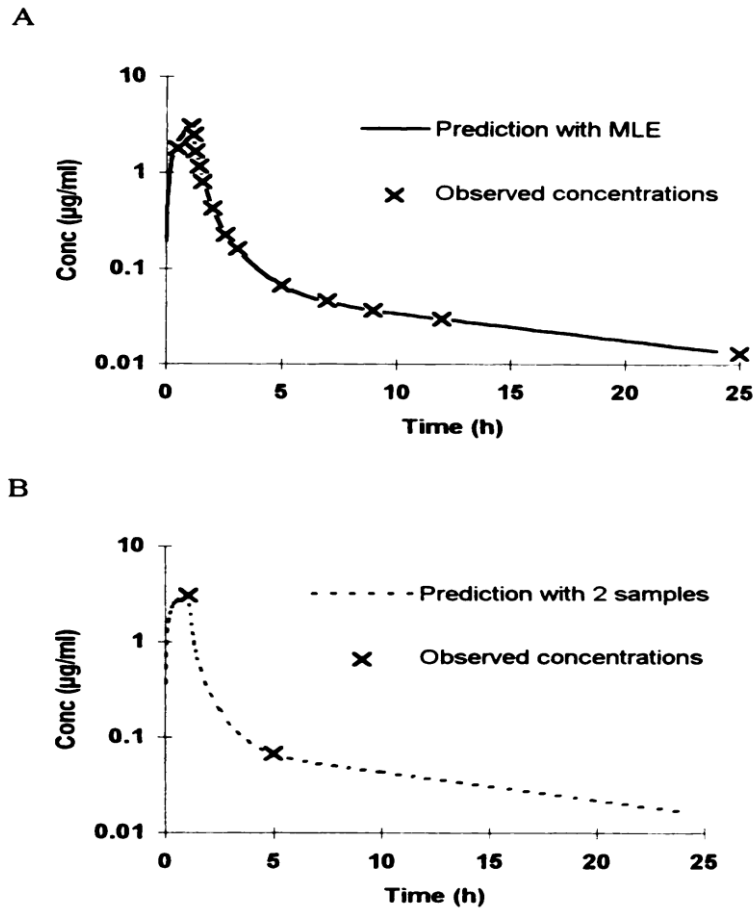

Figure 16: Validation de la méthode d'estimation Bayesienne pour uniquement 2 prélèvements par patients [97]

Plusieurs études [101] [102] [99] [67] se sont déjà appuyées sur ces résultats permettant d'assurer la justesse des informations obtenues malgré un faible nombre de prélèvements par patient.

4.2 Le modèle PK G.10

De la même façon, le protocole de l'essai G.10 a été rédigé selon ces résultats. Les patients de G.10 ont été prélevés à 4 temps différents : T0 permettant la recherche d'interférences, T1 et T2 selon les recommandations de Baille et T3 dans le but d'apporter une précision supplémentaire.

Le modèle structural mis en place à l'aide de l'importante cohorte de Baille a été utilisé pour l'analyse des données issues de G.10. Le modèle de G.10 était également tricompartimental avec une élimination de 1er ordre. De la même façon, la variabilité interindividuelle et résiduelle ont été modélisées comme proportionnelles. La méthode d'estimation utilisée était la méthode d'estimation d'ordre 1 et les paramètres pharmacocinétiques individuels ont été déterminés par estimation Bayésienne grâce à l'option POSTHOC du programme NONMEM.

Les valeurs initiales des paramètres PK du modèle de G.10 ont été fixées selon les valeurs des paramètres de population obtenus dans l'étude de Baille. A l'exception, des valeurs des constantes intercompartimentales du compartiment profond (k13 et k31) et de la clairance qui ont été libérées. En effet, la population de G.10 présentait des particularités : d'une part elle était exclusivement masculine et d'autre part les patients avaient tous un âge supérieur à 75 ans.

La construction de notre modèle devait donc d'une part s'appuyer sur les résultats obtenus dans l'étude de Baille et d'autre part prendre en compte les caractéristiques de notre population. C'est pour cette raison et dans l'objectif d'améliorer l'ajustement des concentrations prédites à partir des paramètres PK individuels (IPRED) ou de population (PRED), que les constantes intercompartimentales (k13 et k31) du compartiment profond COMP 3 ont été réévaluées.

4.3 Les covariables analysées des patients inclus dans l'essai G.10

L'objectif suivant a été de diminuer la variabilité interindividuelle (IIV) de la CL en ajoutant des covariables capables d'expliquer une partie de l'IIV. Initialement, 22 covariables ont été testées selon une analyse univariée :

Les évaluations gériatriques :

Les patients participant à l'étude G.10 ont été soumis à de nombreuses évaluations gériatriques. Les résultats de ces évaluations ont été ajoutés de façon indépendante dans le modèle pharmacocinétique. Ainsi, il a été évalué successivement l'impact des résultats au MMS-E, au GDS, à l'IADL, à l'ADL et au MNA. Le score d'évaluation de la douleur (EVA) a également été testé.

Notre intérêt s'est ensuite porté sur l'outil de dépistage G8 [103] qui est d'après les dernière recommandations de la SIOG un des tests de dépistage gériatrique les plus sensibles et spécifiques.

Puis, nous avons évalué l'impact de la caractéristique gériatrique définie par la SIOG : Vulnérable ou Fragile (V/F).

Les traitements concomitants :

Les traitements concomitants des patients ont été répertoriés et classés selon leur impact sur le métabolisme. Le tableau 12 détaille les médicaments retrouvés chez les patients G.10 ayant une activité inductrice ou inhibitrice sur l'activité enzymatique du *CYP3A*.

Tableau 12: Médicaments concomitants ayant un impact sur le métabolisme.

Inducteur (IND)	Inhibiteur (INH)
Corticoïdes : prednisone, prednisolone, kétoprofène	aprépitant, bicalutamide, amiodarone, fluconazole, pyostacine, nicardipine, atorvastatine

Il est intéressant de noter que certains des patients dont l'analyse portait sur le cycle 2 ont été classés parmi les patients ayant un traitement concomitant inducteur. En effet, ils avaient débuté un traitement quotidien par 10mg de prednisone depuis 21 jours

Les données génétiques

Les résultats de l'analyse pharmacogénétique réalisée sur les patients ont été intégrés dans le modèle sous forme de variable indépendante pour l'ensemble des polymorphismes.

Pour rappel, il s'agit des six polymorphismes du PXR : rs1523130, rs3814055, rs1523127, rs6785049, rs2276707 et rs3732359, du polymorphisme 3A4*22 (rs35599367, 15389 C>T) et du polymorphisme 3A5*3 (rs776746, 6986 A>G).

Concernant les polymorphismes du PXR, ils ont également été évalués après un regroupement sous forme d'haplotypes. En effet, grâce à l'utilisation du logiciel haploview, une liaison entre les polymorphismes a été mise en évidence et a permis la construction des haplotypes suivants :

- HAP1: rs1523130 + rs3814055 + rs1523127
- HAP2: rs6785049 + rs2276707 + rs3732359

Les caractéristiques démographiques :

L'âge des patients et la surface corporelle selon la formule de Dubois [104] ont également été intégrés au modèle.

4.4 L'étude des covariables dans le modèle PK G.10

Les caractéristiques présentant des valeurs continues comme l'âge, les résultats aux évaluations gériatriques tels que le GDS, l'IADL, l'ADL, le MMS et l'EVA ou même le test de dépistage G8, ainsi que la SC des patients ont été intégrées dans le modèle sous la forme de covariables quantitatives. L'équation suivante a été utilisée pour évaluer l'impact de la covariable sur le paramètre PK de la clairance :

$$\mathbf{TVCL = \theta_1(Cov/médiane\ Cov)^{\theta 2}}$$

Avec :

- Cov : la valeur individuelle de la covariable
- Médiane Cov : la valeur médiane de la covariable
- θ_1 : la valeur typique de la clairance du docétaxel chez un patient présentant une valeur individuelle de la covariable équivalente à la valeur médiane de celle-ci.
- θ_2 : l'estimation de l'impact de la covariable Cov sur le paramètre de la clairance.

Les caractéristiques présentant des valeurs binaires comme les caractéristiques génétiques, les résultats à l'évaluation nutritionnelle (MNA), la présence de médicaments inducteurs ou inhibiteurs ainsi que la classification selon les critères de la SIOG (V/F) ont été intégrées dans le modèle sous la forme de covariables qualitatives. L'équation suivante a été utilisée pour évaluer l'impact de la covariable sur le paramètre PK de la clairance :

$$\mathbf{TVCL = \theta 1 * \theta 2^{Cov}}$$

Où :

	Cov équivalent à 1	Cov équivalent à 0
Traitements inducteurs	Présence d'interaction médicamenteuse	absence d'interaction médicamenteuse
Traitements inhibiteurs	Présence d'interaction médicamenteuse	absence d'interaction médicamenteuse
CYP 3A5	patients hétérozygote *CYP3A5*3*1*	patients homozygote muté *CYP3A5*3*3*
CYP 3A4	patients homozygote muté *CYP3A4*22*	patients homozygote sauvage ou hétérozygote *CYP3A4*22*
PXR	patients hétérozygote ou homozygote muté	patients homozygote sauvage
Classement de la SIOG	patients vulnérables	patients fragiles
Résultats du MNA	patients présentant un bon statut nutritionnel (MNA>11/14 ou 23.5/30)	patients présentant statut nutritionnel défavorable.

La recherche des covariables d'intérêt a été subdivisée en 2 étapes successives :

Analyse univariée :

Les covariables ont d'abord été intégrées une à une dans le modèle de structure. La diminution de la FO de 3.84 (loi de chi2 à un degré de liberté, α=0.05) a permis de mettre en évidence une amélioration de l'ajustement. On rappelle que la FO correspond à la somme des écarts entre les concentrations prédites de la population (PRED) et les concentrations réellement observées. Chacune des covariables entrainant cette variation de FO a été alors retenue comme covariable d'intérêt.

Modèle intermédiaire :

Les covariables d'intérêt ont ensuite été regroupées dans un modèle appelé modèle intermédiaire. Celui-ci a été soumis à des délétions successives. Les covariables dont la délétion entraînait une augmentation significative de la FO (6.63 loi de chi2 à un degré de liberté, α=0.01) ont été gardées dans le modèle final.

5. Analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique

Afin d'évaluer les paramètres pharmacodynamiques, une numération de la formule sanguine et un dosage de plaquettes ont été réalisés hebdomadairement chez chacun des patients au cours des sept premières semaines de traitement.

L'intérêt du modèle PK/PD était de pouvoir étudier la variabilité interindividuelle du paramètre de la pente estimant la sensibilité au médicament, rendant ainsi possible la recherche des facteurs expliquant la sensibilité au docétaxel.

Afin de réaliser cette étude, l'évolution du taux de PNN au cours du temps a été évaluée. La neutropénie étant la principale toxicité dose-limitante du docétaxel.

La méthodologie appliquée pour cette analyse a été similaire à celle décrite dans le cadre de l'analyse pharmacocinétique : utilisation du logiciel NONMEM et recherche de covariables. Notre étude bénéficiait des résultats PK déterminés sur les patients à l'aide du modèle PK sans covariable. L'analyse PK a permis d'obtenir toutes les concentrations de docétaxel en fonction du temps pour chacun des patients.

De la même façon, le modèle PK/PD de G.10 s'appuyait sur les résultats de l'étude de Friberg qui décrivait un modèle semi-physiologique obtenu à l'aide d'une cohorte de 601 patients [78] ayant déjà été appliqué au docétaxel [99].

Le modèle de Friberg représente l'effet du docétaxel par la fonction linéaire suivante **Effet = pente*Conc**, avec :

- La Conc qui représente la valeur de la concentration de docétaxel au cours du temps
- La pente qui représente le facteur de sensibilité au docétaxel.
- L'effet du docétaxel qui est mesuré par la diminution du taux de PNN observé (Circ).

5.1 Le modèle PK/PD G.10

De nombreuses études ont déjà exploité le modèle de Friberg dont certaines d'entre elles pour évaluer les paramètres pharmacodynamiques du docétaxel. [99] [105] Le modèle structural mis en place à l'aide de l'importante cohorte de Friberg a été utilisé pour l'analyse des données issues de G.10. Les valeurs des paramètres de population obtenues dans l'étude Friberg [78] ont également servi de point de départ pour les valeurs initiales des paramètres PK/PD du modèle de G.10. Ces valeurs sont présentées dans le tableau 13.

Tableau 13: Paramètres moyens, précision (IC) et variabilité interindividuelle (IIV).

		Etude Friberg(2002) 601 patients
Circ0 (10^9/L) IC IIV	Taux de progéniteurs	**5.05** 42%
MTT (heures) IC IIV	Paramètre modélisant le temps de maturation	**88.7** 16%
Pente (L/mg) IC IIV	Paramètre modélisant la sensibilité à l'effet neutropéniant du docétaxel	**10.6** 60%
Rétrocontrôle IC	Mécanisme de rétrocontrôle	**0.161**

Le paramètre observé est le taux de PNN circulants (Circ) et permet l'estimation des paramètres MTT, Circ0 et la pente. Chacun des paramètres est associé à sa valeur moyenne et sa variabilité interindividuelle. Les paramètres pharmacodynamiques ont été estimés à l'aide d'une méthode hybride : la méthode FO décrite précédemment a permis l'estimation du MTT et de la pente tandis que Circ0 a été estimé avec la méthode First Order with Conditionnal Estimation (FOCE).

La Méthode FOCE a été développée lorsque les premières limites de la méthode FO ont été mises en évidence. En effet, tandis que la méthode FO approxime à l'ordre 1 autour du paramètre moyen de la population. La technique FOCE consiste à approximer à l'ordre 1 autour des estimations individuelles des paramètres pour chaque sujet. Cependant, les termes d'erreurs restent approximés autour des termes moyens de la population. Au prix d'un temps

de calcul accru, la précision de l'estimation de la vraisemblance est grandement améliorée. [100]

5.2 Les covariables analysées des patients inclus dans l'essai G.10

Les covariables testées étaient : l'âge, la SC, les résultats des évaluations gériatriques telles que le GDS, l'IADL, l'ADL, le MMS, le MNA et l'EVA. Le score de dépistage G8 ainsi que la classification de la SIOG : vulnérable ou fragile ont également été évalués. L'analyse de l'impact de ces covariables a été alors limitée à leurs effets sur la pente, soit sur la sensibilité au docétaxel.

Les caractéristiques présentant des valeurs continues comme l'âge, les résultats aux évaluations gériatriques tels que le GDS, l'IADL, l'ADL, le MMS et l'EVA ou le test de dépistage G8 ainsi que la SC des patients ont été intégrées dans le modèle sous la forme de covariables quantitatives. L'équation suivante a été utilisée pour évaluer l'impact de la covariable sur le paramètre PD de la pente :

$$\mathbf{TVpente = \theta_1(Cov/médiane\ Cov)^{\theta 2}}$$

Avec :

- Cov : la valeur individuelle de la covariable
- Médiane Cov : la valeur médiane de la covariable
- θ_1 : la valeur typique de la pente soit la valeur typique de la sensibilité au docétaxel chez un patient présentant une valeur individuelle de la covariable équivalente à la valeur médiane de celle-ci.
- θ_2 : l'estimation de l'impact de la covariable Cov sur le paramètre de la Pente.

Seules les covariables décrivant la classification des patients selon les critères de la SIOG (V/F) ou les résultats du MNA ont été intégrées dans le modèle sous la forme de covariables qualitatives. L'équation suivante a été utilisée pour évaluer l'impact de la covariable sur le paramètre PK de la clairance :

$$\mathbf{TVPente = \theta 1 * \theta 2^{Cov}}$$

Où :

- Cov équivalent à 1 pour les patients vulnérables donc avec un meilleur état gériatrique que les patients fragiles codés 0.
- Cov équivalent à 1 pour les patients présentant un bon statut nutritionnel (MNA>11/14 ou 23.5/30).

Résultats

1. Patients

Soixante-six patients ont été inclus au sein de l'essai G.10. Ces patients étaient exclusivement masculins et de type caucasien. Cependant, la participation aux analyses PK, PD et PG étant facultative, le nombre de participants aux trois études était uniquement de 28 patients. Ces 28 patients provenaient de 10 centres différents.

Les principales caractéristiques de ces sujets ainsi que leur répartition selon le schéma d'administration sont détaillées dans le tableau 14.

Tableau 14: Caractéristiques des patients

	Abréviations	Médiane (valeurs extrêmes) patients n=28
Age (année)	AGE	80.5 (75 - 88)
Surface corporelle (m^2) Selon la formule de Dubois [104]	SC	1.88 (1.52 - 2.26)
Taux basal de neutrophiles ($*10^9$/L)	PNN	4.4 (2.5 - 7.2)
Dose administrée (mg)	AMT	100.4 (56 -136)
Critère de la SIOG: "vulnérable"/ "fragile"	V/F	18 / 10
Schéma d'administration du docétaxel :		
- A= Toutes les 3 semaines (V/F)		A= 16 (12/4)
- B= Hebdomadaire (V/F)		B= 12 (6/6)
Traitements concomitants :		
- Inducteurs	IND	8
- Inhibiteurs	INH	5
Evaluations gériatriques :		
- Echelle de dépistage G8	G8	12 (7-16)
- Echelle de dépression gériatrique	GDS	4 (0-10)
- Echelle d'activités quotidiennes ADL	ADL	6 (4-6)
- Echelle d'activités instrumentalisées quotidiennes IADL	IADL	4 (0-4)
- Echelle visuelle analogique EVA	EVA	0.5 (0-6)
- Mini mental test MMS	MMS	27.5 (20-30)
- Evaluation nutritionnelle MNA	MNA (0/1)	14/13

Les données biologiques telles que l'albumine, la pré-albumine, les paramètres hépatiques (ASAT, ALAT, PAL et bilirubine), l'AAG et la CRP n'ont pas été recueillies chez tous les patients. Devant un grand nombre de données manquantes, il n'a pas été possible d'incorporer ces caractéristiques dans les modèles PK et PK/PD.

La totalité des prélèvements a permis de constituer une base de données composée de 64 observations de concentration de docétaxel en fonction du temps permettant l'analyse PK et 93 observations de taux de neutrophiles en fonction du temps permettant l'analyse PK/PD.

Néanmoins concernant l'analyse pharmacocinétique, devant un grand nombre de prélèvements manquants pour le cycle 1, certains patients ont été analysés avec les valeurs des prélèvements du cycle 2. Ainsi les résultats obtenus ont été issus d'une cohorte de 28 patients, dont 21 ont été analysés sur le cycle 1 et 7 sur le cycle 2.

Le docétaxel a été administré sur une perfusion d'une heure à la dose de 70 mg/m^2 pour 5 patients (bras A, cycle 2), 60mg/m^2 pour 11 patients (bras A, cycle 1) ou 35mg/m^2 pour 12 patients (bras B, cycle 1 et 2).

Tous les patients pris en charge avec des corticoïdes au long cours ainsi que les patients analysés lors du cycle 2 (donc traités par la prednisone depuis 21 jours) ont été considérés comme des patients exposés à un traitement médicamenteux inducteur.

Les traitements inhibiteurs recensés étaient l'aprépitant, le bicalutamide, l'amiodarone, le fluconazole, la pyostacine, la nicardipine ou l'atorvastatine.

Les évaluations gériatriques ont été réalisées lors de la visite d'inclusion du patient.

Dans un premier temps, une corrélation a été recherchée entre les résultats obtenus à l'aide des évaluations gériatriques composant le CGA et le test de dépistage du G8. Le coefficient de corrélation (r) mesure l'association entre deux variables quantitatives qui étaient dans notre cas les résultats de scores d'évaluations gériatriques.

Ces études préliminaires ont mis en évidence que les résultats du score de dépistage du G8 étaient corrélés avec deux des évaluations composant le CGA: l'échelle d'évaluation de la dépression le GDS et l'échelle d'évaluation des activités quotidiennes ADL. Ces corrélations sont illustrées en suivant par les figures 16 et 17.

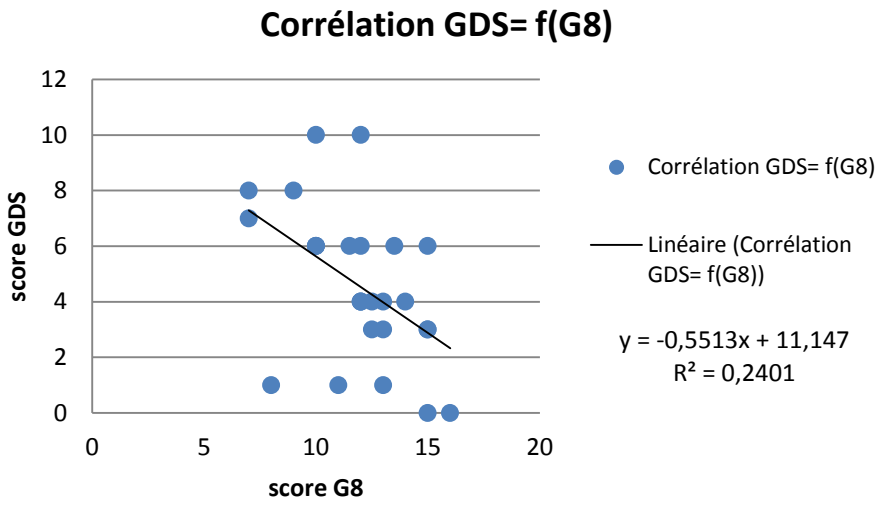

Figure 17: Corrélation entre les résultats du score du G8 et du GDS

L'illustration met en évidence le sens négatif de l'association entre le GDS et le G8. En effet, on remarque que plus le G8 augmente plus le GDS diminue. Ce qui revient à dire que le risque de syndrome dépressif était plus faible chez les patients présentant un meilleur statut fonctionnel.

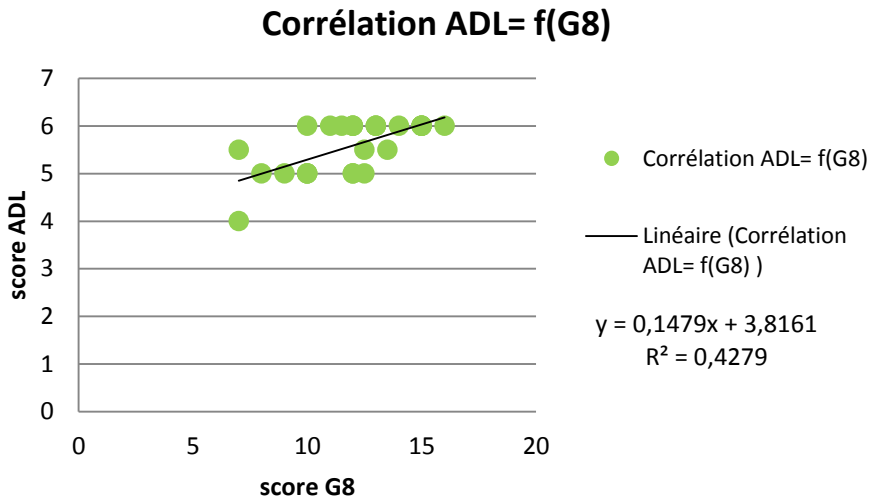

Figure 18: Corrélation entre les résultats du score du G8 et de l'ADL

L'illustration met en évidence le sens positif de l'association entre l'ADL et le G8. En effet, on remarque que l'ADL augmente lorsque le G8 augmente. Ce qui revient à dire que les patients présentant un meilleur statut fonctionnel effectuaient les activités de la vie quotidienne avec une plus grande indépendance.

2. Pharmacogénétique

Le génotypage au niveau des gènes du PXR et du CYP3A4 a pu être réalisé sur 32 patients. Concernant le gène CYP3A5, seulement 31 patients ont pu être génotypés. La quantité d'ADN nécessaire pour permettre une analyse avec la méthode des courbes de fusion étant insuffisante pour un des patients. Afin d'augmenter la fiabilité des résultats, certains patients choisis au hasard ont été analysés une seconde fois. Chacun de ces contrôles a donné des résultats identiques aux originaux.

La PCR en temps réel utilisant les sondes d'hybridation a été réalisée afin de déterminer la nature du polymorphisme du gène du CYP3A4*22 et les 6 polymorphismes au niveau du gène PXR.

Dans le cadre de nos expérimentations, la sonde marquée par le fluorochrome FAM s'appariait au variant allélique tandis que la sonde marquée par VIC s'appariait à la séquence correspondant à l'allèle sauvage.

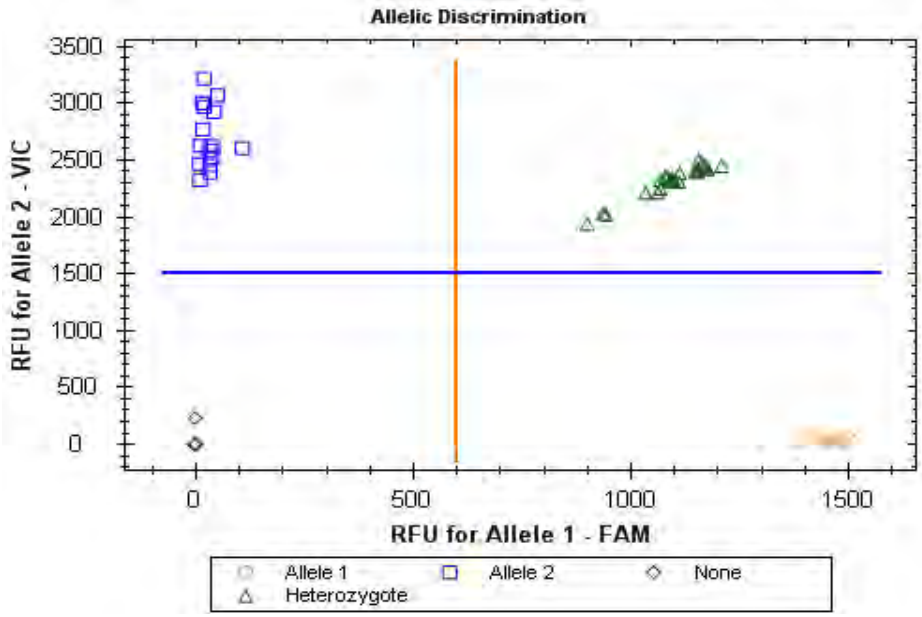

Figure 19: Résultats obtenus lors de l'analyse génotypique – Méthode des sondes d'hybridation

Ainsi pour chacun des polymorphismes testés, il a été obtenu une répartition des patients comme présentée en figure 19:

- Quart supérieur gauche (allèle VIC) : Les patients avaient un génotype sauvage.
- Quart supérieur droit (allèle VIC + FAM) : Les patients avaient un génotype hétérozygote
- Quart inférieur droit (allèle FAM) : Les patients exprimaient uniquement le variant.
- Quart inférieur gauche : Il s'agissait du contrôle négatif.

La PCR en temps réel utilisant un agent intercalant et la technique des courbes de fusion a été utilisée afin de déterminer la nature du polymorphisme rs776746 au niveau du cytochrome 3A5*3.

Au cours de chaque cycle, on observait une augmentation de la fluorescence liée à l'émission de fluorescence de l'agent intercalant.

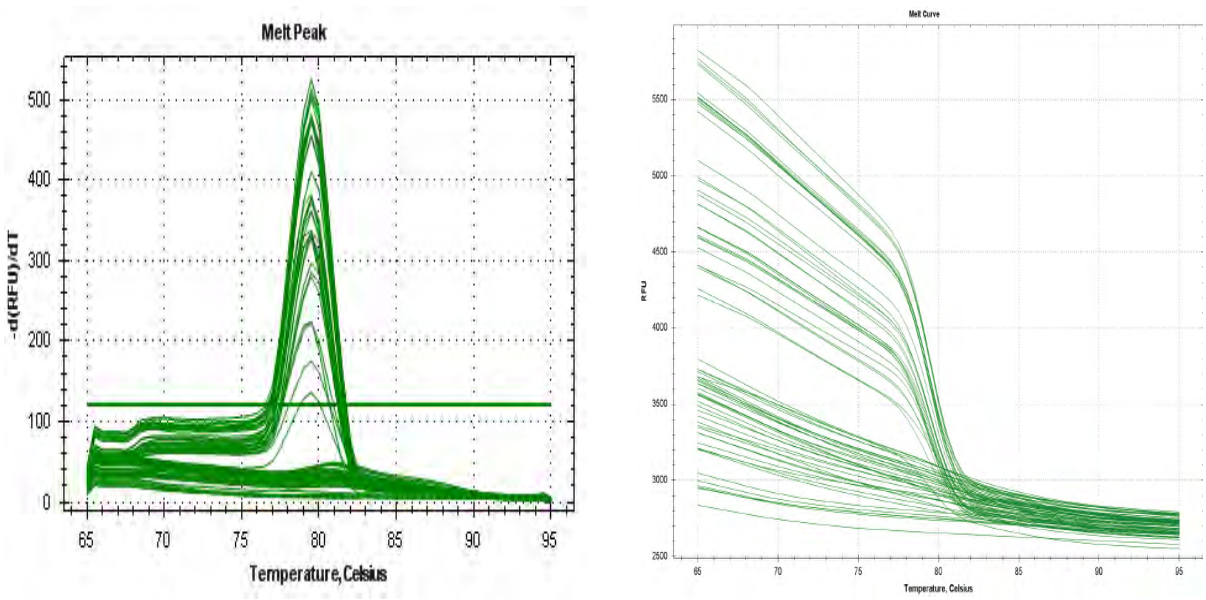

Figure 20: Exemple de résultats obtenus lors de l'analyse génotypique des patients.
B et C = Méthode utilisant les courbes de fusion.

La courbe de fusion a été obtenue en traçant la dérivée première de la fluorescence en fonction de la température. La température de fusion d'un double brin correspond à un pic sur le schéma de gauche. La température de fusion des amplicons appelée Tm est représentée par un pic unique. Dans l'exemple ci-dessus, tous les échantillons ont un Tm d'environ 79,5 °C.

Tableau 15 : Résultats des génotypes

SNP	Génotype	Nombre de patients Présentant l'allèle
CYP3A5	*3 / *3	27
	*3 / *1	4
	*1 / *1	0
CYP3A4	*22 / *22	1
	*22 / *1	4
	*1 / *1	27
PXR		
PXR rs3814055	CC*CT*TT	13*13*06
PXR rs1523127	AA*AC*CC	13*13*06
PXR rs1523130	TT*TC*CC	08*11*13
PXR rs2276707	CC*CT*TT	28*04*00
PXR rs3732359	AA*AG*GG	21*10*01
PXR rs6785049	AA*AG*GG	17*12*03
HAP 1 rs1523130+rs3814055+rs1523127	CCA	12
	TTC or TCA	14
	CTC	6
HAP 2 rs6785049+rs2276707+rs3732359	ACA	17
	GCG or GCA	14
	GTG	1

Les résultats obtenus ont été comparés via un test de χ^2 aux valeurs théoriques attendues dans une population caucasienne selon la *loi d'Hardy-Weinberg :*

$$p^2 + q^2 + 2pq = 1$$

Soit A et a, deux allèles de fréquence respectivement p et q. Avec :

p^2 : la fréquence d'un génotype homozygote **AA** pour deux allèles "A/"

q^2 : la fréquence d'un génotype homozygote **aa** pour deux allèles "a/"

2pq : la fréquence d'un génotype hétérozygote **Aa** pour un allèle "A/" et un allèle "a/"

L'équilibre d'Hardy-Weinberg était respecté pour les 8 polymorphismes testés dans le cadre de l'essai G.10. En effet, la fréquence de l'allèle mineur dans notre population n'était statistiquement pas différente de la fréquence retrouvée dans la base de données sur les polymorphismes de NCBI : fréquence de l'allèle mineur issue des résultats du projet HapMap étudiant une population de résidents de l'Utah originaires du nord et de l'Europe de l'Ouest.

Tableau 16: Fréquence allélique et p values pour le test de l'équilibre d'Hardy Weinberg pour chaque polymorphisme étudié.

SNP	Allèle minoritaire observé	Allèle minoritaire issu de la population HapMap	p value du test (chi2 ou Fisher) pour équilibre Hardy Weinberg
PXR rs1523130	0.422	0.350	0.1428
PXR rs3814055	0.391	0.336	0.4616
PXR rs1523127	0.391	0.336	0.4616
PXR rs6785049	0.281	0.327	0.6719
PXR rs2276707	0.063	0,093	>0.99
PXR rs3732359	0.188	0.126	>0.99
CYP3A4*22	0.094	0.025	0.2265
CYP3A5*3	0.065	0.036	>0.99

Concernant le gène PXR, les résultats ont également été analysés sous forme d'haplotype :

- HAP 1 = PXR rs1523130 + PXR rs3814055 + PXR rs1523127
- HAP 2 = PXR rs6785049 + PXR rs2276707 + PXR rs3732359

Les résultats obtenus dans le cadre de l'étude pharmacogénétique ont pu être introduits comme covariables dans l'étude pharmacocinétique. Il a donc été possible d'observer l'impact des polymorphismes sur la clairance du docétaxel.

3. Pharmacocinétique

Afin d'étudier les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel, il a été créé un modèle d'une part s'appuyant sur les résultats de l'étude de Baille détaillés précédemment et d'autre part compatible avec les particularités de la population de G.10. Les résultats des paramètres libérés sont présentés dans le tableau 17 et comparés aux résultats obtenus par l'équipe de Baille [97]

Dans le modèle sans covariable, la variabilité interindividuelle (IIV) du paramètre de la clairance était estimée à 71.8% pour 28 patients. La clairance d'élimination moyenne du docétaxel était évaluée à 39.3L/h.

Tableau 17: Paramètres moyens, IIV et IC correspondant

	Etude G.10 28 patients	**Etude Baille (1997) 547 patients**
Clairance IIV de la Cl IC de la Cl	**39.3 L/h** 71.8% [27.56 ; 39.3 ; 51.04]	**36.8 L/h** 47.5 %
K13 IIV de K13 IC de K13	**5.12 h-1** 36% [3; 5.12; 7.24]	**1.22 h-1** 36%
K31 IIV de K31 IC de K31	**0.215 h-1** 35% [0.115 ; 0.215 ; 0.315]	**0.0879 h-1** 35%

L'évaluation est primordiale lors de la création d'un modèle. La première étape est d'effectuer des diagnostics graphiques afin d'évaluer visuellement la qualité de l'ajustement de ce modèle. Parmi les graphiques d'intérêt, il est souvent représenté les prédictions de concentrations individuelles en fonction des concentrations réellement observées chez les patients (Figure 21).

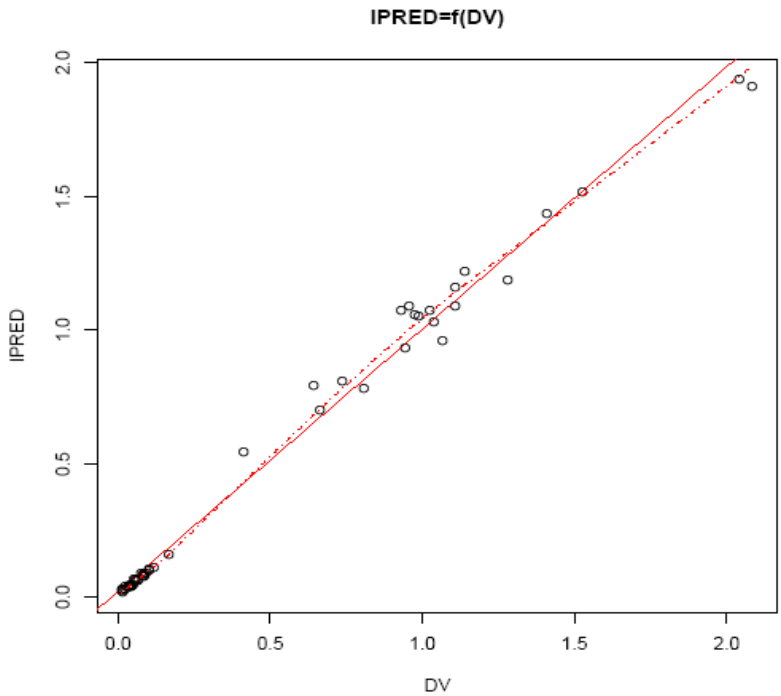

Figure 21 : Corrélation entre les concentrations de docétaxel prédites (IPRED) et les concentrations observées (DV). Droite d'identité

Pour le modèle G.10, les paramètres pharmacocinétiques individuels ont donc été correctement estimés. En effet, une excellente corrélation est observée entre les concentrations individuelles prédites par le modèle et les concentrations observées de docétaxel.

Dans un deuxième temps, les capacités prédictives du modèle ont été analysées à l'aide des Visual Predictive Check, VPC (Figure 22). Les VPC consistent à simuler 500 fois la base de données originale afin d'obtenir des concentrations de docétaxel en tenant compte du modèle final et des paramètres PK de population finaux fixés. Le graphe a été obtenu en superposant les données observées (cercles évidés noir) et leurs percentiles 5%, 50% et 95% (traits noirs) aux intervalles de prédiction à 90% (zone grisée) des percentiles 5%, 50% et à 95% des données simulées. Il a été visuellement admis que les données observées sont majoritairement comprises dans l'intervalle de prédiction à 90% des données simulées. Les capacités prédictives du modèle étaient donc correctes.

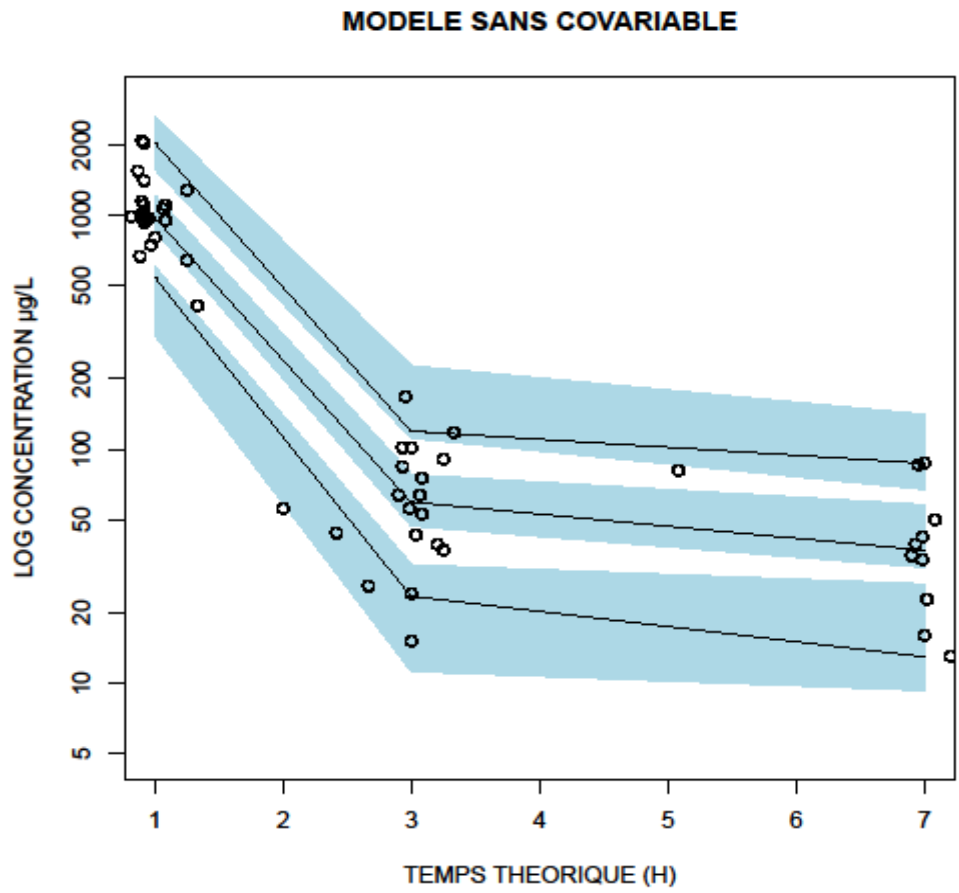

Figure 22: Méthode d'évaluation avancée, VPC
Zone grisée = intervalle de prédiction à 90% des percentiles 5%,50% et 95% des données simulées.
Cercles évidés noir et traits noirs = valeurs observées et percentiles 5%, 50% et 95%.

L'objectif suivant a été de diminuer la variabilité interindividuelle de la Cl (71.8% pour n=28 patients) en insérant dans le modèle des covariables. Il est rappelé que les covariables sont les caractéristiques des patients (démographiques, gériatriques, génotypiques…). Initialement, vingt-deux covariables ont été testées. L'évaluation de l'impact des covariables lors de leur ajout au modèle est présentée dans le tableau 18.

Tableau 18 : Résultats lors de l'ajout des covariables au modèle (Nombre de patients, impact sur l'IIV de la clairance et sur la FO, Significativité du test statistique et valeur du paramètre).

Modèles testés : TVCl	**Nombre de patients**	**Δ IIV de la Cl (%)**	**Δ FO**	**P**	**Valeur du paramètre θ2 et son IC**
Covariables démographiques					
$TVCl = \theta1*((AGE/80.5)^{\theta2}$	28	- 0.2	- 0.032	NS	/
$TVCl = \theta1*((SC/1.88)^{\theta2}$	28	-11.6	- 3.47	NS	/
$TVCl = \theta1* \theta2^{VF}$	28	-19.2	- 12.64	<0.001	2.38 [-2.15;6.91]
$TVCl = \theta1* \theta2^{IND}$	**24**	**-12.8**	**-14.43**	**<0.001**	**1.83 [1.32 ; 2.34]**
$TVCl = \theta1* \theta2^{INH}$	28	-5.6	-2.34	NS	/
$TVCl = \theta1*((G8/12)^{\theta2}$	**24**	**-8.2**	**-10.87**	**<0.001**	**1.24 [0.26 ; 2.22]**
$TVCl = \theta1*((GDS+1)/5)^{\theta2}$	**24**	**-15.24**	**-16.35**	**<0.001**	**- 0.54 [-0.82;-0.26]**
$TVCl = \theta1*((ADL/6)^{\theta2}$	24	-0.3	-0.13	NS	/
$TVCl = \theta1*((IADL+1)/5)^{\theta2}$	24	1.2	-2.16	NS	/
$TVCl = \theta1*((EVA+1)/1.5)^{\theta2}$	28	/	13.41	NS	/
$TVCl = \theta1*((MMS/27.5)^{\theta2}$	28	-0.5	-0.09	NS	/
$TVCl = \theta1* \theta2^{MNA}$	24	0.8	-0.19	NS	/
Covariables génotypiques					
$TVCl = \theta1* \theta2^{CYP3A4}$	26	-1.8	-4.68	<0.05	1.56 [0.95;2.17]
$TVCl = \theta1* \theta2^{CYP3A5}$	**24**	**-27.8**	**-4.52**	**<0.05**	**0.52 [0.29;0.75]**
$TVCl = \theta1* \theta2^{PXR27}$	26	1.1	0.31	NS	/
$TVCl = \theta1* \theta2^{PXR30}$	26	1.2	0.37	NS	/
$TVCl = \theta1* \theta2^{PXR55}$	26	1.1	0.31	NS	/
$TVCl = \theta1* \theta2^{PXR59}$	26	-2.2	- 7.88	<0.01	1.63 [0.93;2.13]
$TVCl = \theta1* \theta2^{PXR49}$	26	-5.6	- 7.77	<0.01	1.53 [0.89;2.37]
$TVCl = \theta1* \theta2^{PXR07}$	26	2.4	3.17	NS	/
$TVCl = \theta1* \theta2^{HAP1}$	26	1.2	0.996	NS	/
$TVCl = \theta1* \theta2^{HAP2}$	26	-5.6	- 7.77	<0.01	1.53 [0.94;2.12]

Lors de l'analyse univariée, 9 covariables ont permis d'améliorer le modèle en diminuant la FO. Le seuil de différence de valeur de FO pour retenir une covariable a été fixé à 3,84 ($p<0,05$; 1 degré de liberté). Cependant, malgré la diminution de la FO, certains des

résultats obtenus n'étaient pas significatifs car l'intervalle de confiance contenait la valeur 1 pour des variables qualitatives.

Ainsi, seules quatre covariables ont été identifiées comme présentant un intérêt pour le modèle. Les caractéristiques d'intérêt étaient les suivantes :

- Le score du G8 (plus le score est élevé, plus la clairance est élevée)

Ce qui se traduisait cliniquement par le fait que les patients présentant un vieillissement optimum avaient une clairance du docétaxel plus importante.

- Le score du GDS (plus le score est élevé, plus la clairance est faible)

Ce qui se traduisait cliniquement par le fait que les patients dont le diagnostic de syndrome dépressif modéré à sévère était posé avaient une clairance du docétaxel plus faible.

- L'expression du CYP 3A5*1 était associée à une augmentation de la clairance
- La prise concomitante d'un traitement inducteur était associée à une augmentation de la clairance.

Ensuite, les covariables pertinentes ont été regroupées dans un modèle intermédiaire. Le test de délétion alternative a permis de ne conserver que les covariables les plus pertinentes dans le modèle final. Le seuil de différence de valeur de FO pour retenir une covariable a dans ce cas été fixée à 6.63 ($p<0,01$; 1 degré de liberté). Seulement deux des covariables répondaient à cette exigence : le score du GDS et la prise concomitante d'un traitement inducteur.

Le modèle final est donc basé sur ces deux covariables selon l'expression suivante :

$$\mathbf{TvCl = 39.1*(((GDS+1)/(5))^{-0.4})*(1.53^{IND})}$$

Le tableau 19 présente les valeurs des paramètres pharmacocinétiques obtenues à l'aide du modèle final et comparées d'une part aux résultats de celles obtenues avec le modèle sans covariable et d'autre part aux résultats de l'équipe de Baille. L'incorporation des covariables a permis de réduire la variabilité interindividuelle de la clairance de 46.5% à 28% (pour n=24 patients). La délétion successive des variables GDS et IND à partir du modèle final a entraîné une augmentation de la FO, ce qui confirmait l'intérêt de chacune de ces covariables.

Tableau 19: Présentation des modèles associés aux valeurs moyennes des paramètres de clairance et covariables, variabilité interindividuelle (IIV) de la clairance, FO qualité de l'ajustement et significativité (n=24 patients).

Modèles	Valeur moyenne de theta (±95%IC)	IIV Clairance	Δ FO	p
Modèle de Baille: TvCL = θ1	θ1 = 36.8 ± 11.0 (L/h)	47.5%	/	
Modèle sans covariable : TVCL = θ1	θ1 = 41.5 ± 14.9 (L/h)	46.5%	+ 24.17	< 0.001
Modele final: **$TVCL=\theta1*(((GDS+1)/(4+1))^{\theta2})*(\theta3^{IND})$**	**θ1 = 39.1 ± 9 (L/h)** **θ2= -0.4 ± 0.2** **θ3 = 1.53 ± 0.3**	**28.0%**	**-**	
Délétions successives à partir du modèle final: $TVCL = \theta1 *((GDS+1)/(4+1))^{\theta2}$	θ1 = 44.4 ± 14.8 (L/h) θ2 = - 0.54 ± 0.28	31.3%	+ 7.82	< 0.01
$TVCL= \theta1 * (\theta2^{IND})$	θ1 = 37.1 ± 10.74 (L/h) θ2 = 1.83 ± 0.51	33.8%	+9.73	< 0.01

La différence de fonction objective (ΔFO) a été calculée par rapport au modèle final.

Le modèle final associé à une évaluation Bayésienne a permis de prédire l'évolution des concentrations de docétaxel en fonction du temps chez un individu, en fonction de la dose et des caractéristiques du patient (score GDS, prise de traitement IND).

L'évaluation est une étape importante de la construction d'un modèle. Elle permet d'apprécier si celui-ci est adapté à l'usage souhaité. Actuellement, il n'existe aucun consensus sur la façon d'évaluer un modèle. Il est cependant recommandé d'adapter l'évaluation à l'objectif descriptif (méthodes basiques) ou prédictif (méthodes avancées) de l'étude. [106]

Le modèle a été évalué au moyen des Normalised Prediction Distribution Errors (NPDE) ou Erreurs normalisées sur la distribution prédictive (Figure 23). Le graphique des NPDE permet de quantifier l'adéquation des données au modèle en évaluant la dispersion des erreurs de prédiction. Le modèle est considéré correct si la dispersion suit une loi normale de moyenne 0 et de variance 1.

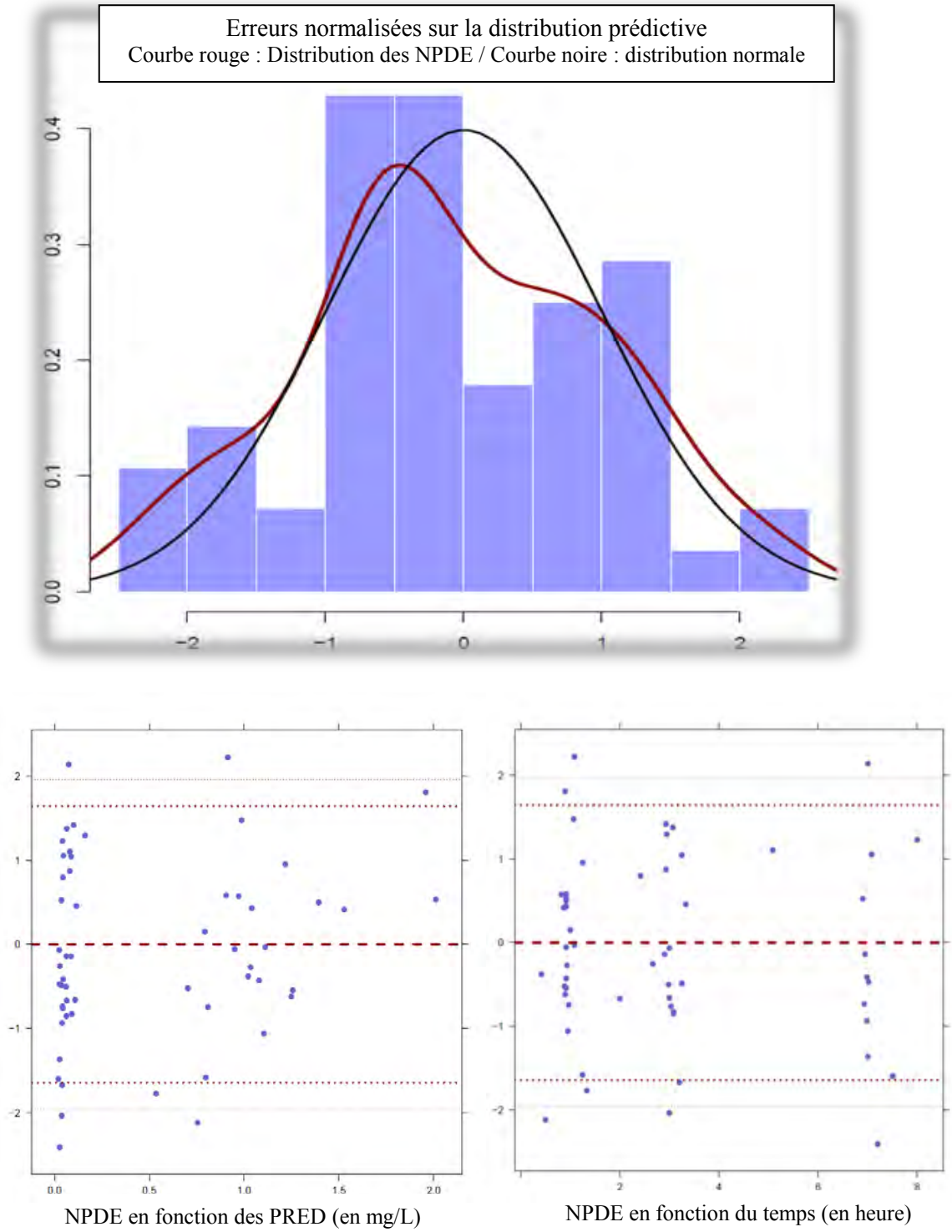

Figure 23: Méthode d'évaluation avancée, NPDE.

La dispersion de nos erreurs de prédiction s'approche de la loi normale. De plus, les représentations des NPDE ne mettent pas en évidence de biais ni en fonction du temps, ni en fonction de la concentration prédite.

D'un point de vue clinique, ce modèle a mis en évidence que les capacités d'élimination du docétaxel étaient diminuées chez les patients présentant un résultat défavorable à une évaluation gériatrique (le GDS) et augmentées chez les patients exposés à un traitement concomitant inducteur.

Dans un deuxième temps, la variabilité pharmacodynamique a été évaluée chez ces patients à concentration plasmatique égale de docétaxel : Les effets indésirables étaient-ils différents et ces différences pouvaient–elles être expliquées par des covariables (en particulier avec des caractéristiques gériatriques) ?

4. Pharmacodynamique

Le modèle de Friberg a été utilisé afin d'obtenir les paramètres pharmacodynamiques de notre population. En utilisant le modèle sans covariable pour l'analyse de 28 patients, il a été obtenu une variabilité interindividuelle de la pente de 76%. La valeur moyenne de la pente, paramètre qui illustre la sensibilité des patients au docétaxel, était de 13.4 L/mg avec des valeurs extrêmes de 5.1 à 21.7 L/mg. Les résultats des paramètres libérés sont présentés dans le tableau 20 et comparés aux résultats obtenus par l'équipe de Friberg. [78]

Tableau 20 : Paramètres moyens, précision (IC) et variabilité interindividuelle (IIV).

	Etude G.10 **28 patients**	**Etude Friberg(2002)** **601 patients**
Circ0 (10^9/L) IC IIV	**4.5** [3.8;4.5;5.2] 30.6%	**5.05** 42%
MTT (heures) IC IIV	**128** [105;128;151] 32.7%	**88.7** 16%
Pente (L/mg) IC IIV	**13.4** [5.1;13.4;21.7] 76%	**10.6** 60%
Rétrocontrôle IC	**0.22** [0.13;0.22;0.31]	**0.161**

L'objectif suivant a été de diminuer la variabilité interindividuelle de la pente (76% pour n=28 patients) en insérant dans le modèle des covariables. Initialement, dix covariables

ont été testées. L'évaluation de l'impact des covariables lors de leur ajout au modèle est présentée dans le tableau 21.

Tableau 21 : Résultats lors de l'ajout des covariables au modèle sans covariable (Valeur du paramètre, impact sur l'IIV de la clairance et sur la FO, Significativité du test statistique).

Modèles testés : TVpente	**Nombre de patients**	**Δ IIV de la pente (%)**	**Δ FO**	**p**	**Valeur du paramètre theta (5) et IC**
Covariables démographiques					
TVpente = θ1 *((AGE/80.5) $^{\theta 2}$	28	-3.8	-0.62	NS	/
TVpente = θ1 *((SC/1.88) $^{\theta 2}$	28	-0.7	-0.38	NS	/
TVpente = θ1 * $\theta 2^{VF}$	28	-4.7	-4.2	< 0.05	2.78 [0.7;4.86]
TVpente = θ1 *((G8/12) $^{\theta 2}$	**27**	**-18.5**	**-14.5**	**< 0.01**	**3.56 [0.52;6.6]**
TVpente = θ1 *((GDS+1)/5) $^{\theta 2}$	27	-7.8	-3.64	NS	/
TVpente = θ1 *((ADL/6) $^{\theta 2}$	**27**	**-34.7**	**-16**	**< 0.01**	**7.24 [1.61;12.87]**
TVpente = θ1 *((IADL+1)/5) $^{\theta 2}$	27	-3	-3.67	NS	/
TVpente = θ1 *((MMS/27.5) $^{\theta 2}$	27	0.5	-0.17	NS	/
TVpente = θ1 * $\theta 2^{MNA}$	27	3.1	-1.24	NS	/
TVpente = θ1 *((EVA+1)/1.5) $^{\theta 2}$	27	-6.2	-1.27	NS	/

Lors de l'analyse univariée, seules trois covariables ont été identifiées comme présentant un intérêt pour le modèle. En effet, ces covariables permettaient chacune d'améliorer le modèle en diminuant la FO. Le seuil de différence de valeur de FO pour retenir une covariable a été fixé à 3,84 ($p<0,05$; 1 degré de liberté). Cependant, malgré la diminution de la FO, un des résultats obtenus n'était pas significatif car l'intervalle de confiance contenait la valeur 1 pour une variable qualitative (V/F).

Les caractéristiques d'intérêts étaient les suivantes :

- Le résultat au test de dépistage du G8
- Le résultat de l'évaluation de la dépendance fonctionnelle ADL

Cependant, le sens de la corrélation était inattendu. En effet, une corrélation positive revient à dire que les patients avec un bon résultat au score du G8 et de l'ADL présenteraient une sensibilité augmentée aux effets neutropéniant du docétaxel. Malgré ce résultat, ces covariables ont été regroupées dans un modèle intermédiaire. Le tableau 22 présente l'impact des délétions des covariables sur ce modèle.

Tableau 22 : Résultats lors de la délétion des covariables à partir du modèle intermédiaire (Impact sur l'IIV de la clairance et sur la FO, significativité du test statistique).

Modèles testés : TVpente	**Nombre de patients**	**Δ IIV de la pente (%)**	**Δ FO**	**p**
Modèle intermédiaire TVpente = θ1 *((G8/12) $^{\theta 2}$*((ADL/6) $^{\theta 3}$	27	/	/	/
Délétion des covariables d'intérêts TVpente = θ1 *((G8/12) $^{\theta 2}$ TVpente = θ1 *((ADL/6) $^{\theta 2}$	 27 27	 +23.6 +7.4	 +5.6 +4.1	 NS NS

Le test de délétion successive a mis en évidence que ces deux covariables n'étaient pas statistiquement influentes sur notre modèle. En effet, le seuil de différence de la valeur de la FO pour retenir une covariable a dans ce cas été fixé à 6.63 ($p<0,01$; 1 degré de liberté).

Le modèle final correspond donc au modèle sans covariable. Au vu de ces résultats, il est possible d'affirmer qu'un score gériatrique défavorable ne s'accompagne pas d'une augmentation de la sensibilité aux effets neutropéniants du docétaxel

Pour finir, le modèle final a été évalué à l'aide de méthodes d'évaluation basique. Ces méthodes d'évaluation basique (figure 24) sont des diagnostics graphiques permettant d'évaluer visuellement la qualité de l'ajustement.

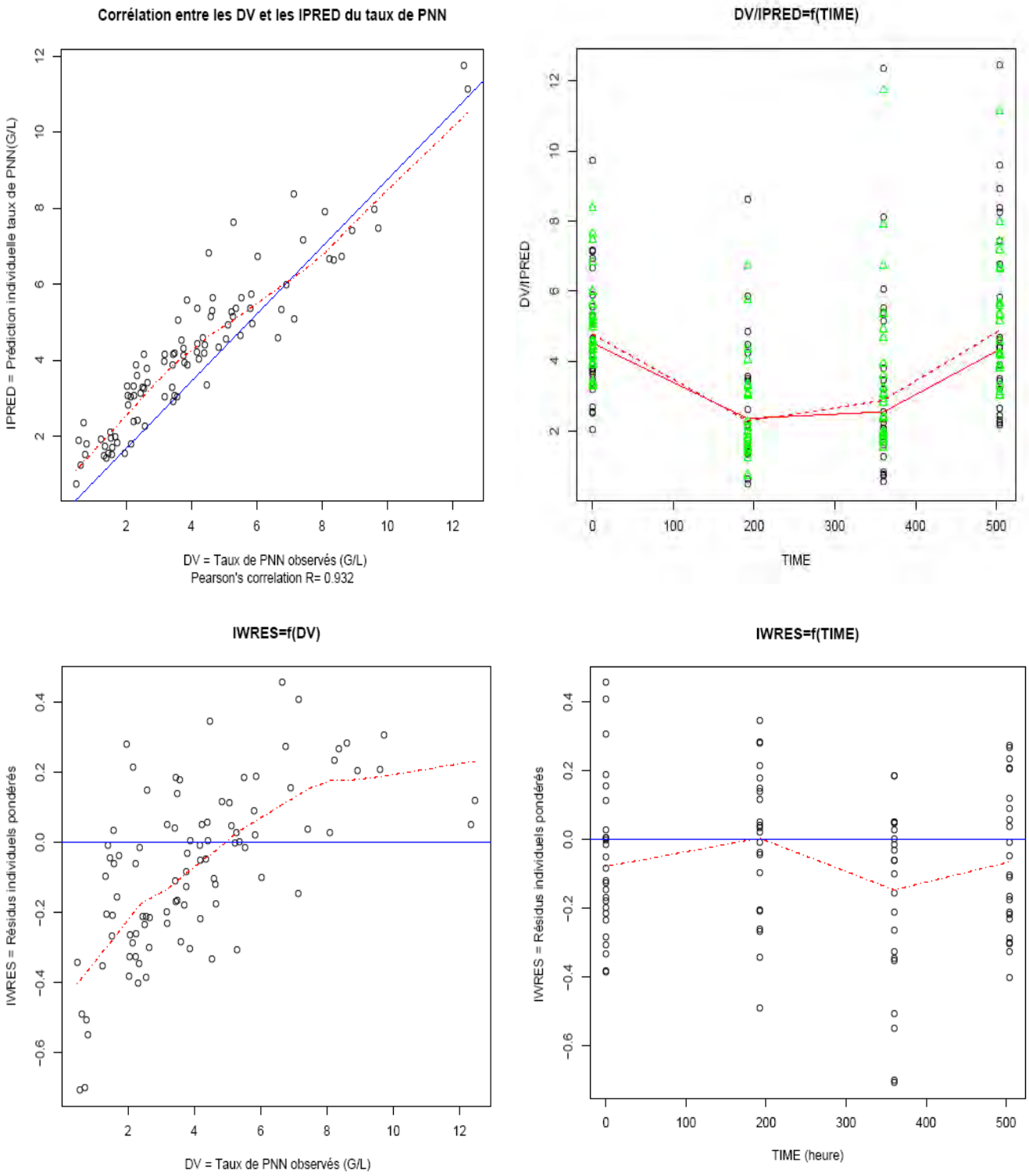

Figure 24: Evaluation graphique du modèle PKPD

Le graphique du quart supérieur gauche a mis en évidence une surestimation des taux de PNN prédits pour les faibles taux circulants. Ce biais a été confirmé par le graphique du quart inférieur gauche, qui permettait de visualiser les résidus individuels pondérés (IWRES). En sachant que IWRES = ((DV-IPRED)/ IPRED), il était facile d'appréhender que pour des taux de PNN < 5G/L le modèle prédit des taux plus importants que les taux réels observés. Cette surestimation a été retrouvée dans une moindre mesure, pour des taux de PNN < 0.1G/L avec le modèle de Puisset et al [99].

Discussion

Cette étude est la première à évaluer l'intérêt de l'utilisation d'échelles d'évaluations gériatriques dans le cadre d'une analyse PK/PD de population. Par ailleurs, quatorze autres paramètres ont été analysés afin de mettre en évidence ceux ayant un impact sur les paramètres PK et PK/PD du docétaxel.

Tout d'abord, la modélisation des concentrations plasmatiques de docétaxel selon une approche de pharmacocinétique de population a permis de déterminer les paramètres pharmacocinétiques individuels du docétaxel chez les patients de l'étude à partir d'un nombre limité de prélèvements (quatre par patient). Ce nombre restreint de prélèvements permet d'étudier des populations à risque telles que la population gériatrique.

Ensuite, le modèle pharmacocinétique utilisé pour l'analyse des données plasmatiques de docétaxel a permis de prédire convenablement la décroissance des concentrations observées avec un excellent niveau de corrélation (r^2=0.991).

Finalement, l'analyse des covariables pour l'ensemble des patients (n=24) ayant participé à l'étude a permis de confirmer l'existence d'une corrélation significative entre la clairance du docétaxel et une échelle d'évaluation gériatrique (GDS), ainsi qu'avec l'exposition des patients à un traitement inducteur.

Actuellement, les doses du docétaxel sont adaptées à la surface corporelle des patients comme la majorité des cytotoxiques. Cette pratique repose sur l'hypothèse peu vérifiée que la clairance ou autres paramètres PK sont corrélés à la surface corporelle. [107] Dans le cadre de l'étude G.10, la surface corporelle des patients n'a pas permis d'améliorer la prédiction de la clairance par notre modèle.

La principale limite de notre étude était le faible nombre de patients ayant participé aux explorations PK et PK/PD en regard du nombre total de patients inclus dans l'essai G.10. De plus, de nombreux dosages de docétaxel n'ont pu être analysés pour des raisons diverses (prélèvements non réalisés, concentration de docétaxel non détectable…). Il a donc été décidé de choisir parmi les deux premiers cycles de traitement, le cycle qui présentait le profil phamacocinétique le plus complet. Afin de limiter le biais dû à l'analyse d'une partie des

patients lors du cycle 2, ces patients ont été considérés comme des patients exposés à un traitement inducteur enzymatique: la prednisone.

Malgré ces limites, il est intéressant de noter que les paramètres moyens observés étaient cohérents avec les paramètres précédemment publiés dans l'étude de Baille pour la pharmacocinétique ou l'étude de Friberg pour la pharmacodynamique. En effet, il a été retrouvé dans l'étude de Baille une clairance moyenne de 36.8 L/h (n= 547 patients) tandis que la clairance moyenne était à 39.3 L/h (n=28) dans le cadre de G.10.

De surcroît, le paramètre moyen de clairance était plus important chez les patients G.10 que chez les patients de l'étude de Baille (39.3 vs 36.8 L/h). Cette différence peut être très certainement expliquée par la composition de la population de G.10 exclusivement masculine tandis que l'étude de Baille était composée à 58% de femmes.[108] Or comme présenté dans l'étude de Baker [17], les femmes ont une clairance en moyenne 35% plus faible que celle observée chez les hommes.

Devant ces résultats similaires, il est intéressant de s'interroger concernant l'influence de l'âge sur les paramètres PK et PK/PD. De nombreuses analyses ont déjà été effectuées, mais les résultats obtenus étaient contradictoires.

Dans un premier temps, Bruno et al [94] ont analysé les données d'une cohorte de 640 patients, dont 42% de sexe masculin, obtenues durant le développement clinique du docétaxel. Ils ont montré que la clairance du docétaxel diminuait au fil des ans, mais de façon limitée (la diminution de clairance observée chez les patients de 71 ans ou plus était limitée à 7%). Ce résultat explique pourquoi dans la pratique courante, il n'y a pas de recommandation d'adaptation de posologie chez la personne âgée.

Dans un deuxième temps, trois autres études successives n'ont pas permis de mettre en évidence une différence entre les patients jeunes et âgés.[67]–[69] Il est possible que le faible nombre de patients inclus dans ces études n'ait pas permis de distinguer cette différence mineure. Ce résultat est cohérent avec celui de Puisset et al [99] qui a montré, à l'aide d'une approche de population chez 92 patients, que l'âge et la SC n'avaient pas d'impact significatif sur la clairance du docétaxel.

De la même façon, notre étude n'a pas montré d'impact de l'âge sur la clairance du docétaxel. Ce résultat semble cohérent avec ceux de la littérature en tenant compte d'une part de notre effectif réduit, et d'autre part de l'âge minimum d'inclusion de nos patients (>75ans).

Par ailleurs, il est aujourd'hui reconnu que l'âge physiologique est une caractéristique beaucoup plus représentative que l'âge chronologique.

C'est pourquoi, un des axes majeurs de notre travail a été d'étudier l'impact des résultats des évaluations gériatriques sur les paramètres PK et PK/PD du docétaxel. Toutes les évaluations ont été réalisées lors de l'inclusion des patients dans l'essai clinique G.10. Ces évaluations ont permis de mesurer l'état gériatrique des patients et de définir éventuellement un état de fragilité.

La fragilité est un état d'équilibre précaire entre la « robustesse » et la dépendance. Les personnes âgées fragiles sont donc à haut risque d'effets indésirables, incluant les chutes, l'aggravation de l'invalidité, la prolongation de l'hospitalisation, l'institutionnalisation et la mort. [109]

Une précédente étude s'est déjà intéressée à l'impact de la fragilité sur la pharmacocinétique des médicaments. En effet, l'équipe de Hilmer et al [110] a mis en évidence, indépendamment d'une dégradation de la fonction rénale, une diminution significative de la clairance de la gentamicine chez les individus identifiés comme fragiles à l'aide de l'échelle d'Edmonton.

La fragilité a également était testée comme covariable qualitative (V/F) dans notre modèle PK puis PK/PD. Les clairances des sujets vulnérables n'étaient pas significativement différentes de celles des sujets fragiles.

Il est aujourd'hui reconnu que la meilleure façon d'estimer les réserves individuelles fonctionnelles est de réaliser le test multidimensionnel du CGA. Cependant, dans un contexte de soins, la réalisation de ce test est trop chronophage. C'est pourquoi le test de dépistage du G8 apparaît comme une solution rapide pour rechercher les personnes âgées les plus fragiles. Toutefois dans notre étude, le score évaluant le risque de dépression semble être un meilleur moyen de prédire une diminution de l'élimination du docétaxel que le G8.

Jayadevappa et al [111] ont montré qu'une dépression augmentait le risque d'hospitalisation et de mortalité chez le patient également pris en charge pour un cancer de la prostate. Toutefois, rien dans la littérature ne permet actuellement d'établir un lien entre une dépression et une diminution du métabolisme hépatique du docétaxel.

Le résultat obtenu dans le cadre de G.10 peut être expliqué d'une part par une importante corrélation entre les deux tests G8 et GDS ($p<0.005$), et d'autre part par une plus grande dispersion des résultats du GDS. Il a également été mis en évidence une corrélation entre le test de dépistage du G8 et l'échelle d'évaluation des dépendances fonctionnelles. Il est intéressant de souligner que les tests présentant une corrélation avec le test de dépistage du G8 étaient également les covariables retenues comme ayant un intérêt dans le modèle PK et PK/PD.

Par ailleurs, les évaluations gériatriques du GDS et du G8 ont des questions apparentées. En effet, il est retrouvé dans le GDS les questions suivantes étroitement liées aux items du G8 :

Items G8	**Evaluations GDS**
Le patient se sent il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre et que les autres ont plus de chance que vous? Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens?
Motricité	Avez-vous beaucoup d'énergie? Avez-vous souvent besoin d'aide ?
Problèmes neuropsychologiques	Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile? Désespérez-vous de votre situation présente?

C’est ainsi que l’analyse PK a mis en évidence, dans un premier temps, une diminution de la clairance du docétaxel chez les patients présentant un score défavorable à une échelle d’évaluation gériatrique (GDS).

Par ailleurs, notre analyse présente une autre limite majeure. En effet, les taux d’AAG n’étaient pas disponibles pour la totalité des 28 patients étudiés dans le cadre de l’étude G.10. Il n’a donc pas été possible d’évaluer l’impact de cette protéine sur la clairance du docétaxel, ni sur la sensibilité des patients aux effets neutropéniants du docétaxel.

Néanmoins, les quelques valeurs d’AAG disponibles chez les patients de l’étude G.10 (n=16 patients) ont été étudiées au-delà de l’analyse de population. Il a été observé une corrélation entre les valeurs d’AAG et de la clairance (r^2=0.118). Ainsi, lorsque l’AAG était faible la fraction libre était importante et l’augmentation de la fraction libre entraînait une augmentation de la clairance. Cet effet de la fixation protéique sur la CL du docétaxel a été observé par de nombreux auteurs. [112], [113]

En effet, le docétaxel est un composé à CL « intermédiaire » dont l’élimination dépend du débit sanguin hépatique, de la clairance intrinsèque et de la fraction libre. Par conséquent, une augmentation du taux d’AAG entraîne une diminution de la fraction libre ainsi qu’une diminution de la CL totale et donc une augmentation des concentrations.

De plus, au-delà des modifications liées à la distribution du docétaxel, il est important de garder en mémoire que l’AAG est une protéine de l’inflammation. Or, il a été suggéré que les cancers avec des taux augmentés de protéines de l’inflammation, présentaient également une diminution de l’activité des enzymes du CYP3A4. [15] Cette notion pourrait également expliquer en partie la diminution de la clairance du docétaxel.

Avec ces notions complémentaires, il devient compliqué de conclure sur le véritable rôle du GDS sur la clairance. Dans la mesure où les valeurs d'AAG n'étaient pas intégrées dans le modèle G.10, l'impact observé sur la clairance peut être dû au GDS ou au taux d'AAG. D'autant plus, qu'il est également observé une corrélation entre les valeurs d'AAG et des résultats à l'évaluation du GDS (r^2= 0.196).

Dans un deuxième temps, il a été mis en évidence que l'exposition à un traitement concomitant inducteur conduisait à une augmentation de la clairance d'élimination du docétaxel. Cliniquement, il est donc aujourd'hui possible de quantifier l'impact d'un traitement inducteur sur les patients traités par docétaxel. En effet, les patients exposés avaient une clairance en moyenne 1.5 fois plus élevée que les patients non induits. Néanmoins, compte tenu de notre faible effectif il serait plus raisonnable de réévaluer ces résultats quantitatifs à l'aide d'une cohorte de patients plus importante.

Selon la monographie du docétaxel, la prémédication du docétaxel par la dexaméthasone est recommandée car il a été montré qu'elle n'induisait pas d'augmentation significative de la clairance du docétaxel. [6] Des études *in vitro* ont mis en évidence que le métabolisme du docétaxel était modifié en présence d'inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 comme le kétoconazole [114], ou le ritonavir [115]. Ces résultats ont été confirmés par une étude clinique qui a mis en évidence une augmentation de la clairance du docétaxel lors d'une co-administration de ritonavir.[116]

D'autre part, les médicaments appartenant à la classe des corticoïdes sont connus pour induire une augmentation de l'activité du PXR qui est lui-même un régulateur clé de l'activité du CYP 3A4. Il est donc possible que l'exposition au long cours d'un traitement inducteur puisse avoir un impact significatif sur les paramètres PK du docétaxel.

Concernant l'analyse pharmacodynamique, un des principaux avantages du modèle PK/PD utilisé est de pouvoir générer des profils complets de PNN au cours du temps à partir de données incomplètes observées chez chaque patient. Cela permet de quantifier la profondeur du nadir et la durée de la neutropénie qui sont deux éléments à prendre en compte pour évaluer le risque infectieux.

Dans le cadre de l'étude G.10, la principale limite était le nombre limité de toxicités hématologiques chez les patients. En effet, le modèle de Friberg est adapté pour les patients présentant des neutropénies majeures. Cette absence de toxicité hématologique peut très certainement expliquer une partie de la surestimation des valeurs de PNN.

Cependant de la même façon que pour l'étude PK, le paramètre moyen de la pente observé à 13.4 L/mg pour G.10 était similaire au paramètre de pente initial décrit à 10.6 L/mg par Friberg.

Par ailleurs, l'étude des covariables à l'aide de notre modèle a montré que l'âge n'avait pas d'impact sur la sensibilité aux effets neutropéniants du docétaxel. Ce résultat a également été observé par Puisset et al [99], en utilisant le même modèle semi physiologique proposé par Friberg.[78] Pourtant, Minami et al [69] et Ten Tije et al [68] ont tous deux constaté une augmentation de l'hématotoxicité chez les patients âgés qui ne présentaient par ailleurs aucune modification des paramètres PK. Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par le fait que les études étaient basées sur des analyses de fraction totale de docétaxel (ce qui correspond à la fraction libre du docétaxel et à la fraction liée aux protéines plasmatiques comme l'AAG).

Théoriquement, seule la fraction libre du médicament est responsable de l'effet pharmacologique ou toxique. Certains des travaux de Minami et al [117] ont donc porté sur la partie libre du docétaxel. Ils ont montré que la Cmax et l'aire sous la courbe (AUC) du docétaxel libre étaient significativement plus élevés chez les patients présentant des neutropénies grade 4. Tandis que cette différence n'était pas mise en évidence lors de la comparaison de la Cmax et de l'AUC du docétaxel total. D'autre part, Minami et Baker ont obtenu des relations étroites entre l'AUC du docétaxel libre et les effets neutropéniques observés. [117],[112]

Kloft et al. [118] ont également observé qu'une augmentation du taux d'AAG était associée à une baisse du paramètre pente correspondant à une baisse de la sensibilité au docétaxel. Cette diminution du risque de neutropénie lors de l'augmentation du taux basal d'AAG a déjà été décrite par Bruno et al.[108] D'après leur modèle de régression logistique, une augmentation de 1 g/L du taux basal d'AAG entraînait une diminution de 83% du risque

d'apparition d'une neutropénie grade 4. L'absence des données du taux d'AAG est donc également une limite importante de l'étude pharmacodynamique.

Concernant le lien entre les évaluations gériatriques et la toxicité induite par le docétaxel, le CGA a déjà été utilisé dans 3 études. L'objectif était de prédire une éventuelle toxicité chez les patients classés parmi les plus fragiles au moment du diagnostic. Aucune corrélation n'a été établie entre l'état fonctionnel gériatrique et les effets indésirables majeurs rapportés dans ces essais.[71], [119], [120]

Dans le cadre de G.10, seules deux des évaluations gériatriques (ADL et G8) avaient un impact sur l'ajustement du modèle. Mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs et par conséquent ils n'étaient pas pertinents d'un point de vue clinique.

Il est également intéressant de rappeler que la relation observée entre le G8 et la pente était inverse à celle attendue. En effet, il a été observé une augmentation de la sensibilité au docétaxel chez les patients avec un score gériatrique optimal. Il est probable que chez ces patients le paramètre de pente soit légèrement surestimé lors de l'analyse PK/PD afin d'expliquer l'effet des faibles concentrations observées chez ces patients qui ont une clairance plus élevée.

Ces résultats nous permettent de conclure que l'index thérapeutique du docétaxel n'est pas diminué chez les patients présentant un résultat faible au test de dépistage du G8 ou au test d'évaluation d'indépendance fonctionnelle.

Conclusion et Perspective

Ce travail de thèse visait à réaliser les études pharmacocinétique, pharmacodynamique et pharmacogénétique de l'étude G.10.

L'objectif recherché était l'identification de caractéristiques de patients permettant d'identifier différents sous-groupes au sein de la population gériatrique. L'évaluation de l'impact des caractéristiques de ces patients sur le devenir du docétaxel et ses effets indésirables pourrait éventuellement permettre d'adapter les posologies chez certaines personnes à risques.

Pour ce faire, deux axes ont été envisagés: d'une part la maîtrise de l'exposition au docétaxel (analyse PK) et d'autre part, l'adaptation du niveau d'exposition à la sensibilité individuelle des patients (analyse PK/PD).

Il a été identifié deux populations présentant des modifications de leurs paramètres PK :

- Les patients évalués défavorablement avec une échelle d'évaluation gériatrique (GDS), présentaient des clairances de docétaxel diminuées.
- Les patients bénéficiant de traitements concomitants inducteurs avaient des clairances augmentées.

Les principales limites de notre étude étaient d'une part, le faible nombre de sujets inclus ayant participés aux études PK et PK/PD et d'autre part, l'impossibilité de prendre en compte le taux d'AAG chez les patients.

Concernant le modèle PK/PD, les taux les plus faibles de PNN étaient largement surestimés. Le modèle de base ne permettait donc pas de prédire correctement ces taux de PNN. Il serait intéressant d'évaluer ces covariables sur une cohorte de patients présentant des toxicités hématologiques plus conséquentes.

Le risque de toxicité accru chez la personne âgée peut être lié à une altération des capacités d'élimination mais également à une augmentation de la sensibilité. L'intérêt de ce travail repose sur son approche originale qui a permis de faire la distinction entre les caractéristiques des patients ayant un impact sur les paramètres de clairance et sur les paramètres de sensibilité (pente).

Cette étude s'est intégrée aux objectifs secondaires d'un protocole destiné à évaluer un schéma de traitement alternatif chez la personne âgée. Il parait intéressant de développer les analyses PK et PK/PD en amont de ces études afin d'aider à la construction de futurs essais cliniques.

Ces résultats ainsi que la méthodologie associée sont instructifs et peuvent être étendus au-delà du docétaxel, pour d'autres cytotoxiques dans le cadre de l'Oncogériatrie.

Bibliographie

[1] HAS, “Guide-Affection de longue durée n°30 -Cancer de la prostate.” Jan-2012.
[2] HAS, “RAPPORT D’ORIENTATION: Cancer de la prostate.” février-2012.
[3] ONCOMIP “référentiel régional midi pyrénées d’urologie.” 2014.
[4] I. F. Tannock, R. de Wit, W. R. Berry, J. Horti, A. Pluzanska, K. N. Chi, S. Oudard, C. Théodore, N. D. James, I. Turesson, M. A. Rosenthal, M. A. Eisenberger, and TAX 327 Investigators, “Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 15, pp. 1502–1512, Oct. 2004.
[5] D. P. Petrylak, C. M. Tangen, M. H. Hussain, P. N. Lara Jr, J. A. Jones, M. E. Taplin, P. A. Burch, D. Berry, C. Moinpour, M. Kohli, and others, “Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 15, pp. 1513–1520, 2004.
[6] Sanofi-Aventis, “Monographie du Taxotère, révision le 27/08/2013,” 2013.
[7] P. L. Toutain and A. Bousquet-Mélou, “Les modèles compartimentaux,” *Cours Pharmacocinétique-ENV Toulouse*, 2007.
[8] S. J. Clarke and L. P. Rivory, “Clinical pharmacokinetics of docetaxel,” *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 36, no. 2, pp. 99–114, Feb. 1999.
[9] P. T. A Bousquet Mélou, “Les interactions impliquant les proteines plasmatiques ne sont plus ce qu’elles étaient.,” la lettre du pharmacologue, pp. 44–50, avril-mai-juin-2012.
[10] C. Oshiro, S. Marsh, H. McLeod, M. W. Carrillo, T. Klein, and R. Altman, “Taxane pathway:,” *Pharmacogenet. Genomics*, vol. 19, no. 12, pp. 979–983, Dec. 2009.
[11] T. M. Sissung, R. Danesi, D. K. Price, S. M. Steinberg, R. de Wit, M. Zahid, N. Gaikwad, E. Cavalieri, W. L. Dahut, D. L. Sackett, W. D. Figg, and A. Sparreboom, “Association of the CYP1B1*3 allele with survival in patients with prostate cancer receiving docetaxel,” *Mol. Cancer Ther.*, vol. 7, no. 1, pp. 19–26, Jan. 2008.
[12] C. R. King, M. Xiao, J. Yu, M. R. Minton, N. J. Addleman, D. J. Booven, P.-Y. Kwok, H. L. McLeod, and S. Marsh, “Identification of NR1I2 genetic variation using resequencing,” *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 63, no. 6, pp. 547–554, Apr. 2007.
[13] L. Elens, T. van Gelder, D. A. Hesselink, V. Haufroid, and R. H. van Schaik, “*CYP3A4*22* : promising newly identified *CYP3A4* variant allele for personalizing pharmacotherapy,” *Pharmacogenomics*, vol. 14, no. 1, pp. 47–62, Jan. 2013.
[14] U. M. Zanger and M. Schwab, “Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation,” *Pharmacol. Ther.*, vol. 138, no. 1, pp. 103–141, Apr. 2013.
[15] S. D. Baker, R. H. van Schaik, L. P. Rivory, J. Albert, K. Dinh, W. J. Graveland, P. W. Schenk, K. A. Charles, S. J. Clarke, M. A. Carducci, and others, “Factors affecting cytochrome P-450 3A activity in cancer patients,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 10, no. 24, pp. 8341–8350, 2004.
[16] E. A. Sotaniemi, A. J. Arranto, O. Pelkonen, and M. Pasanen, “Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 61, no. 3, pp. 331–339, Mar. 1997.
[17] S. D. Baker, J. Verweij, G. A. Cusatis, R. H. van Schaik, S. Marsh, S. J. Orwick, R. M. Franke, S. Hu, E. G. Schuetz, V. Lamba, W. A. Messersmith, A. C. Wolff, M. A. Carducci, and A. Sparreboom, “Pharmacogenetic pathway analysis of docetaxel elimination,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 85, no. 2, pp. 155–163, Feb. 2009.
[18] NCBI, “SNP NCBI.” [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP.

[19] K. Klein, M. Thomas, S. Winter, A. K. Nussler, M. Niemi, M. Schwab, and U. M. Zanger, “PPARA: A Novel Genetic Determinant of CYP3A4 In Vitro and In Vivo,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 91, no. 6, pp. 1044–1052, Apr. 2012.
[20] D. Wang, Y. Guo, S. A. Wrighton, G. E. Cooke, and W. Sadee, “Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs,” *Pharmacogenomics J.*, vol. 11, no. 4, pp. 274–286, Apr. 2010.
[21] B. Zhang, W. Xie, and M. D. Krasowski, “PXR: a xenobiotic receptor of diverse function implicated in pharmacogenetics,” *Pharmacogenomics*, vol. 9, no. 11, pp. 1695–1709, Nov. 2008.
[22] J. Zhang, P. Kuehl, E. D. Green, J. W. Touchman, P. B. Watkins, A. Daly, S. D. Hall, P. Maurel, M. Relling, and C. Brimer, “The human pregnane X receptor: genomic structure and identification and functional characterization of natural allelic variants,” *Pharmacogenet. Genomics*, vol. 11, no. 7, pp. 555–572, 2001.
[23] S. Harmsen, I. Meijerman, J. H. Beijnen, and J. H. M. Schellens, “The role of nuclear receptors in pharmacokinetic drug–drug interactions in oncology,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 33, no. 4, pp. 369–380, Jun. 2007.
[24] J. Lamba, V. Lamba, S. Strom, R. Venkataramanan, and E. Schuetz, “Novel Single Nucleotide Polymorphisms in the Promoter and Intron 1 of Human Pregnane X Receptor/NR1I2 and Their Association with CYP3A4 Expression,” *Drug Metab. Dispos.*, vol. 36, no. 1, pp. 169–181, Oct. 2007.
[25] M. Noetzli, M. Guidi, K. Ebbing, S. Eyer, L. Wilhelm, A. Michon, V. Thomazic, A.-M. Alnawaqil, S. Maurer, S. Zumbach, P. Giannakopoulos, A. Gunten, C. Csajka, and C. B. Eap, “Population Pharmacokinetic Study of Memantine: Effects of Clinical and Genetic Factors,” *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 52, no. 3, pp. 211–223, Feb. 2013.
[26] L. Oleson, L. L. von Moltke, D. J. Greenblatt, and M. H. Court, “Identification of polymorphisms in the 3′-untranslated region of the human pregnane X receptor (*PXR*) gene associated with variability in cytochrome P450 3A (CYP3A) metabolism,” *Xenobiotica*, vol. 40, no. 2, pp. 146–162, Feb. 2010.
[27] I. Tannock, M. Gospodarowicz, W. Meakin, T. Panzarella, L. Stewart, and W. Rider, “Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 7, no. 5, pp. 590–597, 1989.
[28] “SIOG.” http://www.siog.org/index.php?option=com_content&view=article&id=107&Itemid=133 .
[29] A. J. Campbell and D. M. Buchner, “Unstable disability and the fluctuations of frailty,” *Age Ageing*, vol. 26, no. 4, pp. 315–318, 1997.
[30] A. Poudel, R. E. Hubbard, L. Nissen, and C. Mitchell, “Frailty: a key indicator to minimize inappropriate medication in older people,” *QJM*, vol. 106, no. 10, pp. 969–975, Oct. 2013.
[31] M. Extermann and A. Hurria, “Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 14, pp. 1824–1831, May 2007.
[32] J.-P. Droz, L. Balducci, M. Bolla, M. Emberton, J. M. Fitzpatrick, S. Joniau, M. W. Kattan, S. Monfardini, J. W. Moul, A. Naeim, H. van Poppel, F. Saad, and C. N. Sternberg, “Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 73, no. 1, pp. 68–91, Jan. 2010.
[33] J.-P. Droz, L. Balducci, M. Bolla, M. Emberton, J. M. Fitzpatrick, S. Joniau, M. W. Kattan, S. Monfardini, J. W. Moul, A. Naeim, H. van Poppel, F. Saad, and C. N. Sternberg, “Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology: management of prostate cancer in older men,” *BJU Int.*, vol. 106, no. 4, pp. 462–469, Aug. 2010.

[34] S. G. Mohile and A. Magnuson, “Comprehensive Geriatric Assessment in Oncology,” in *Interdisciplinary Topics in Gerontology*, vol. 38, M. Extermann, Ed. Basel: S. KARGER AG, 2013, pp. 85–103.
[35] B. L. Plassman, K. M. Langa, G. G. Fisher, S. G. Heeringa, D. R. Weir, M. B. Ofstedal, J. R. Burke, M. D. Hurd, G. G. Potter, W. L. Rodgers, D. C. Steffens, R. J. Willis, and R. B. Wallace, “Prevalence of Dementia in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study,” *Neuroepidemiology*, vol. 29, no. 1–2, pp. 125–132, 2007.
[36] M. F. Folstein, S. E. Folstein, and P. R. McHugh, “‘Mini-mental state’: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician,” *J. Psychiatr. Res.*, vol. 12, no. 3, pp. 189–198, 1975.
[37] M. C. Janelsins, S. Kohli, S. G. Mohile, K. Usuki, T. A. Ahles, and G. R. Morrow, “An Update on Cancer- and Chemotherapy-Related Cognitive Dysfunction: Current Status,” *Semin. Oncol.*, vol. 38, no. 3, pp. 431–438, Jun. 2011.
[38] S. Harvei and O. Kravdal, “The importance of marital and socioeconomic status in incidence and survival of prostate cancer. An analysis of complete Norwegian birth cohorts,” *Prev. Med.*, vol. 26, no. 5 Pt 1, pp. 623–632, Oct. 1997.
[39] François Beck, “La dépression en France (2005-2010.” .
[40] A. J. Roth, A. B. Kornblith, L. Batel-Copel, E. Peabody, H. I. Scher, and J. C. Holland, “Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma,” *Cancer*, vol. 82, no. 10, pp. 1904–1908, 1998.
[41] C. J. Nelson, M. I. Weinberger, E. Balk, J. Holland, W. Breitbart, and A. J. Roth, “The Chronology of Distress, Anxiety, and Depression in Older Prostate Cancer Patients,” *The Oncologist*, vol. 14, no. 9, pp. 891–899, Sep. 2009.
[42] J. A. Yesavage, T. L. Brink, T. L. Rose, O. Lum, V. Huang, M. Adey, and V. O. Leirer, “Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report,” *J. Psychiatr. Res.*, vol. 17, no. 1, pp. 37–49, 1983 1982.
[43] N. Timilshina, H. Breunis, and S. Alibhai, “Impact of androgen deprivation therapy on depressive symptoms in men with nonmetastatic prostate cancer,” *Cancer*, vol. 118, no. 7, pp. 1940–1945, Apr. 2012.
[44] M. Pinquart and P. R. Duberstein, “Associations of social networks with cancer mortality: A meta-analysis,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 75, no. 2, pp. 122–137, Aug. 2010.
[45] M. Pinquart and P. R. Duberstein, “Depression and cancer mortality: a meta-analysis,” *Psychol. Med.*, vol. 40, no. 11, pp. 1797–1810, Nov. 2010.
[46] masson, “Collège National des Enseignant en Gériatrie. Vieillissement (2nd édition) . Paris : Masson ; 2010:272pp.,” .
[47] K. Rockwood, K. Stadnyk, C. MacKnight, I. McDowell, R. Hébert, and D. B. Hogan, “A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people,” *The Lancet*, vol. 353, no. 9148, pp. 205–206, 1999.
[48] S. Katz, A. B. Ford, R. W. Moskowitz, B. A. Jackson, and M. W. Jaffe, “studies of illness in the aged, the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function” *JAMA*, vol. 185, pp. 914–919, Sep. 1963.
[49] M. P. Lawton and E. M. Brody, “Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living,” *The Gerontologist*, vol. 9, no. 3, pp. 179–186, 1969.
[50] L. Repetto, L. Fratino, R. A. Audisio, A. Venturino, W. Gianni, M. Vercelli, S. Parodi, D. Dal Lago, F. Gioia, S. Monfardini, M. S. Aapro, D. Serraino, and V. Zagonel, “Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 2, pp. 494–502, Jan. 2002.

[51] U. Wedding, B. Roehrig, A. Klippstein, P. Steiner, T. Schaeffer, L. Pientka, and K. Höffken, “Comorbidity in patients with cancer: Prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 61, no. 3, pp. 269–276, Mar. 2007.
[52] P. A. Groome, S. L. Rohland, D. R. Siemens, M. D. Brundage, J. Heaton, and W. J. Mackillop, “Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates,” *Cancer*, vol. 117, no. 17, pp. 3943–3952, Sep. 2011.
[53] A. Heidenreich, G. Aus, M. Bolla, S. Joniau, V. B. Matveev, H. P. Schmid, and F. Zattoni, “EAU Guidelines on Prostate Cancer,” *Eur. Urol.*, vol. 53, no. 1, pp. 68–80, Jan. 2008.
[54] C. Blanc-Bisson, M. Fonck, M. Rainfray, P. Soubeyran, and I. Bourdel-Marchasson, “Undernutrition in elderly patients with cancer: Target for diagnosis and intervention,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 67, no. 3, pp. 243–254, Sep. 2008.
[55] A. Segura, J. Pardo, C. Jara, L. Zugazabeitia, J. Carulla, R. de las Peñas, E. García-Cabrera, M. Luz Azuara, J. Casadó, and C. Gómez-Candela, “An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer,” *Clin. Nutr.*, vol. 24, no. 5, pp. 801–814, Oct. 2005.
[56] B. Vellas, Y. Guigoz, P. J. Garry, F. Nourhashemi, D. Bennahum, S. Lauque, and J.-L. Albarede, “The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients,” *Nutrition*, vol. 15, no. 2, pp. 116–122, 1999.
[57] E. Paillaud, E. Liuu, M. Laurent, A. Le Thuaut, H. Vincent, A. Raynaud-Simon, S. Bastuji-Garin, C. Tournigand, P. Caillet, and F. Canoui-Poitrine, “Geriatric syndromes increased the nutritional risk in elderly cancer patients independently from tumoursite and metastatic status. The ELCAPA-05 cohort study,” *Clin. Nutr.*, vol. 33, no. 2, pp. 330–335, Apr. 2014.
[58] L. Decoster, K. Van Puyvelde, S. Mohile, U. Wedding, U. Basso, G. Colloca, S. Rostoft, J. Overcash, H. Wildiers, C. Steer, and others, “Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations,” *Ann. Oncol.*, p. mdu210, 2014.
[59] J. M. Stokoe, J. Pearce, R. Sinha, and A. Ring, “G8 and VES-13 scores predict chemotherapy toxicity in older patients with cancer,” *J. Geriatr. Oncol.*, vol. 3, p. S81, Oct. 2012.
[60] E. Liuu, F. Canouï-Poitrine, C. Tournigand, M. Laurent, M. Chaubet, P. Caillet, A. Le Thuaut, H. Vincent, S. Culine, and E. Paillaud, “External validation of the G-8 geriatric screening tool to identify vulnerable elderly cancer patients: The ELCAPA-02 study,” *J. Geriatr. Oncol.*, vol. 3, pp. S45–S46, Oct. 2012.
[61] C. Kenis, L. Decoster, K. Van Puyvelde, J. De Greve, G. Conings, K. Milisen, J. Flamaing, J.-P. Lobelle, and H. Wildiers, “Performance of Two Geriatric Screening Tools in Older Patients With Cancer,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 1, pp. 19–26, Jan. 2014.
[62] K. W. L. Yee, “Enrollment of Older Patients in Cancer Treatment Trials in Canada: Why is Age a Barrier?,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 8, pp. 1618–1623, Apr. 2003.
[63] M. M. F.Péhourcq, “Pharmacokineticss in the elderly,” *Rev. Mal. Respir.*, vol. 19, pp. 356–62, 2002.
[64] L. Balducci, “Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach,” *The Oncologist*, vol. 5, no. 3, pp. 224–237, Jun. 2000.
[65] H. Wildiers, M. S. Highley, E. A. de Bruijn, and A. T. van Oosterom, “Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population,” *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 42, no. 14, pp. 1213–1242, 2003.

[66] R. Bruno, N. Vivier, C. Veyrat-Follet, G. Montay, and G. R. Rhodes, “Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel,” *Invest. New Drugs*, vol. 19, no. 2, pp. 163–169, 2001.
[67] K. A. Slaviero, S. J. Clarke, A. J. McLachlan, E. Y. L. Blair, and L. P. Rivory, “Population pharmacokinetics of weekly docetaxel in patients with advanced cancer,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 57, no. 1, pp. 44–53, Jan. 2004.
[68] A. J. ten Tije, J. Verweij, M. A. Carducci, W. Graveland, T. Rogers, T. Pronk, M. P. Verbruggen, F. Dawkins, and S. D. Baker, “Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 6, pp. 1070–1077, Feb. 2005.
[69] H. Minami, “Comparison of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Docetaxel and Cisplatin in Elderly and Non-Elderly Patients: Why Is Toxicity Increased in Elderly Patients?,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 14, pp. 2901–2908, Jul. 2004.
[70] A. Hurria, M. T. Fleming, S. D. Baker, W. K. Kelly, K. Cutchall, K. Panageas, J. Caravelli, H. Yeung, M. G. Kris, J. Gomez, V. A. Miller, G. D’Andrea, H. I. Scher, L. Norton, and C. Hudis, “Pharmacokinetics and Toxicity of Weekly Docetaxel in Older Patients,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 12, no. 20, pp. 6100–6105, Oct. 2006.
[71] A. Hurria, K. Togawa, S. G. Mohile, C. Owusu, H. D. Klepin, C. P. Gross, S. M. Lichtman, A. Gajra, S. Bhatia, V. Katheria, S. Klapper, K. Hansen, R. Ramani, M. Lachs, F. L. Wong, and W. P. Tew, “Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 25, pp. 3457–3465, Sep. 2011.
[72] N. Simon, C. Le Guellec, and S. Laporte, “Analyse pharmacocinétique de population,” *Médecine Thérapeutique*, vol. 11, no. 3, pp. 212–218, 2005.
[73] S. L. Beal and L. B. Sheiner, “Estimating population kinetics,” *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 8, no. 3, pp. 195–222, 1982.
[74] G. E. Box, “Science and statistics,” *J. Am. Stat. Assoc.*, vol. 71, no. 356, pp. 791–799, 1976.
[75] D. Testart-Paillet, P. Girard, B. You, G. Freyer, C. Pobel, and B. Tranchand, “Contribution of modelling chemotherapy-induced hematological toxicity for clinical practice,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 63, no. 1, pp. 1–11, Jul. 2007.
[76] H. Minami, Y. Sasaki, N. Saijo, T. Ohtsu, H. Fujii, T. Igarashi, and K. Itoh, “Indirect-response model for the time course of leukopenia with anticancer drugs,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 64, no. 5, pp. 511–521, Nov. 1998.
[77] L. E. Friberg, A. Freijs, M. Sandström, and M. O. Karlsson, “Semiphysiological model for the time course of leukocytes after varying schedules of 5-fluorouracil in rats,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 295, no. 2, pp. 734–740, Nov. 2000.
[78] L. E. Friberg, “Model of Chemotherapy-Induced Myelosuppression With Parameter Consistency Across Drugs,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 24, pp. 4713–4721, Dec. 2002.
[79] W. C. Zamboni, D. Z. D’Argenio, C. F. Stewart, T. MacVittie, B. J. Delauter, A. M. Farese, D. M. Potter, N. M. Kubat, D. Tubergen, and M. J. Egorin, “Pharmacodynamic model of topotecan-induced time course of neutropenia,” *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 7, no. 8, pp. 2301–2308, Aug. 2001.
[80] L. d’hématologie du C. d’Angers Hematocell.fr, “neutropenie.”
[81] D. E. Harrison and C. P. Lerner, “Most primitive hematopoietic stem cells are stimulated to cycle rapidly after treatment with 5-fluorouracil,” *Blood*, vol. 78, no. 5, pp. 1237–1240, 1991.
[82] N. M. Kuderer, D. C. Dale, J. Crawford, L. E. Cosler, and G. H. Lyman, “Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients,” *Cancer*, vol. 106, no. 10, pp. 2258–2266, May 2006.

[83] M. S. Aapro, J. Bohlius, D. A. Cameron, L. D. Lago, J. P. Donnelly, N. Kearney, G. H. Lyman, R. Pettengell, V. C. Tjan-Heijnen, J. Walewski, D. C. Weber, and C. Zielinski, "2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours," *Eur. J. Cancer*, vol. 47, no. 1, pp. 8–32, Jan. 2011.
[84] G. R. Pond, W. R. Berry, M. D. Galsky, B. A. Wood, L. Leopold, and G. Sonpavde, "Neutropenia as a Potential Pharmacodynamic Marker for Docetaxel-Based Chemotherapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer," *Clin. Genitourin. Cancer*, vol. 10, no. 4, pp. 239–245, Dec. 2012.
[85] J. Tabernero, "A multicentre, randomised phase II study of weekly or 3-weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer," *Ann. Oncol.*, vol. 15, no. 9, pp. 1358–1365, Sep. 2004.
[86] C. Camps, "Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial," *Ann. Oncol.*, vol. 17, no. 3, pp. 467–472, Mar. 2006.
[87] C. Gridelli, C. Gallo, M. Di Maio, E. Barletta, A. Illiano, P. Maione, S. Salvagni, F. V. Piantedosi, G. Palazzolo, O. Caffo, A. Ceribelli, A. Falcone, P. Mazzanti, L. Brancaccio, M. A. Capuano, L. Isa, S. Barbera, and F. Perrone, "A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study," *Br. J. Cancer*, vol. 91, no. 12, pp. 1996–2004, Dec. 2004.
[88] R. Gervais, "Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)," *Ann. Oncol.*, vol. 16, no. 1, pp. 90–96, Jan. 2005.
[89] A. Italiano, C. Ortholan, S. Oudard, D. Pouessel, G. Gravis, P. Beuzeboc, E. Bompas, A. Fléchon, F. Joly, J.-M. Ferrero, and K. Fizazi, "Docetaxel-Based Chemotherapy in Elderly Patients (Age 75 and Older) with Castration-Resistant Prostate Cancer," *Eur. Urol.*, vol. 55, no. 6, pp. 1368–1376, Jun. 2009.
[90] E. Rivera, "Phase III study of docetaxel weekly (DW) versus every 3 weeks (D) in patients with metastatic breast cancer: Final results," presented at the ASCO, 2006.
[91] J. A. Sparano, M. Wang, S. Martino, V. Jones, E. A. Perez, T. Saphner, A. C. Wolff, G. W. Sledge, W. C. Wood, and N. E. Davidson, "Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no. 16, pp. 1663–1671, Apr. 2008.
[92] W. Schuette, "Phase III Study of Second-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Weekly Compared With 3-Weekly Docetaxel," *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 33, pp. 8389–8395, Oct. 2005.
[93] R. Lilenbaum, M. Rubin, J. Samuel, L. Boros, T. Chidiac, L. Seigel, A. Dowlati, P. Graham, J. Beaumont, and H. Du, "A randomized phase II trial of two schedules of docetaxel in elderly or poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer," *J. Thorac. Oncol.*, vol. 2, no. 4, pp. 306–311, 2007.
[94] R. Bruno, N. Vivier, J. C. Vergniol, S. L. De Phillips, G. Montay, and L. B. Sheiner, "A population pharmacokinetic model for docetaxel (Taxotere): model building and validation," *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, vol. 24, no. 2, pp. 153–172, Apr. 1996.
[95] Institut Louis Malardé, "PCR en temps réél." [Online]. Available: http://www.ilm.pf/PCRtempsreel.
[96] S. D. Krens, H. L. McLeod, and D. L. Hertz, "Pharmacogenetics, enzyme probes and therapeutic drug monitoring as potential tools for individualizing taxane therapy," *Pharmacogenomics*, vol. 14, no. 5, pp. 555–574, Apr. 2013.
[97] P. Baille, R. Bruno, J. H. Schellens, L. K. Webster, M. Millward, J. Verweij, and G. Montay, "Optimal sampling strategies for bayesian estimation of docetaxel (Taxotere)

clearance," *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 3, no. 9, pp. 1535–1538, Sep. 1997.
[98] F. Puisset, E. Chatelut, F. Dalenc, F. Busi, T. Cresteil, J. Azéma, M. Poublanc, I. Hennebelle, T. Lafont, C. Chevreau, and H. Roché, "Dexamethasone as a probe for docetaxel clearance," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 54, no. 3, May 2004.
[99] F. Puisset, J. Alexandre, J.-M. Treluyer, V. Raoul, H. Roché, F. Goldwasser, and E. Chatelut, "Clinical pharmacodynamic factors in docetaxel toxicity," *Br. J. Cancer*, vol. 97, no. 3, pp. 290–296, Jun. 2007.
[100] A. C. Hooker, C. E. Staatz, and M. O. Karlsson, "Conditional Weighted Residuals (CWRES): A Model Diagnostic for the FOCE Method," *Pharm. Res.*, vol. 24, no. 12, pp. 2187–2197, Nov. 2007.
[101] B. Valenzuela, J. Rebollo, T. Pérez, A. Brugarolas, and J. J. Pérez-Ruixo, "Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients: a case report," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 72, no. 6, pp. 978–981, Dec. 2011.
[102] A. Fajac, J. Gligorov, K. Rezai, P. Lévy, E. Lévy, F. Selle, K. Beerblock, D. Avenin, P. Saintigny, S. Hugonin, J.-F. Bernaudin, and F. Lokiec, "Effect of ABCB1 C3435T polymorphism on docetaxel pharmacokinetics according to menopausal status in breast cancer patients," *Br. J. Cancer*, vol. 103, no. 4, pp. 560–566, Aug. 2010.
[103] P. S. S. Mathoulin-Pelissier and M. Rainfray, "Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project." Journal of Clinical Oncology, 2011.
[104] D. Du Bois and E. F. Du Bois, "A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916," *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif*, vol. 5, no. 5, pp. 303–311; discussion 312–313, Oct. 1916.
[105] O. Vainas, S. Ariad, O. Amir, W. Mermershtain, V. Vainstein, M. Kleiman, O. Inbar, R. Ben-Av, A. Mukherjee, S. Chan, and Z. Agur, "Personalising docetaxel and G-CSF schedules in cancer patients by a clinically validated computational model," *Br. J. Cancer*, vol. 107, no. 5, pp. 814–822, Aug. 2012.
[106] F. M. K.Brendel, "Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately evaluated ? a survey of the literature from 2002 to 2004," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 46, no. 3, pp. 221–234, 2007.
[107] M. Sawyer and M. J. Ratain, "Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing," *Invest. New Drugs*, vol. 19, no. 2, pp. 171–177, May 2001.
[108] R. Bruno, D. Hille, A. Riva, N. Vivier, W. W. ten Bokkel Huinnink, A. T. van Oosterom, S. B. Kaye, J. Verweij, F. V. Fossella, V. Valero, and others, "Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 16, no. 1, pp. 187–196, 1998.
[109] S. D. Searle, A. Mitnitski, E. A. Gahbauer, T. M. Gill, and K. Rockwood, "A standard procedure for creating a frailty index," *BMC Geriatr.*, vol. 8, no. 1, p. 24, 2008.
[110] S. N. Hilmer, K. Tran, P. Rubie, J. Wright, D. Gnjidic, S. J. Mitchell, S. Matthews, and P. R. Carroll, "Gentamicin pharmacokinetics in old age and frailty," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 71, no. 2, pp. 224–231, Feb. 2011.
[111] R. Jayadevappa, S. B. Malkowicz, S. Chhatre, J. C. Johnson, and J. J. Gallo, "The burden of depression in prostate cancer: Depression and prostate cancer," *Psychooncology.*, vol. 21, no. 12, pp. 1338–1345, Dec. 2012.
[112] S. D. Baker, J. Li, J. Albert, W. D. Figg, W. Graveland, J. Verweij, and A. Sparreboom, "Relationship of Systemic Exposure to Unbound Docetaxel and Neutropenia*," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 77, no. 1, pp. 43–53, 2005.
[113] S. Urien, J. Barré, C. Morin, A. Paccaly, G. Montay, and J.-P. Tillement, "Docetaxel serum protein binding with high affinity to alpha1-acid glycoprotein," *Invest. New Drugs*, vol. 14, no. 2, pp. 147–151, 1996.

[114] F. K. Engels, R. A. Mathot, W. J. Loos, R. H. van Schaik, and J. Verweij, “Research Paper Influence of High-Dose Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Docetaxel,” *Cancer Biol. Ther.*, vol. 5, no. 7, pp. 833–839, 2006.
[115] M. A. Rudek, C. Y. Chang, K. Steadman, M. D. Johnson, N. Desai, and J. F. Deeken, “Combination antiretroviral therapy (cART) component ritonavir significantly alters docetaxel exposure,” *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 73, no. 4, pp. 729–736, Apr. 2014.
[116] S. L. W. Koolen, R. L. Oostendorp, J. H. Beijnen, J. H. M. Schellens, and A. D. R. Huitema, “Population pharmacokinetics of intravenously and orally administered docetaxel with or without co-administration of ritonavir in patients with advanced cancer,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 69, no. 5, pp. 465–474, May 2010.
[117] H. Minami, K. Kawada, Y. Sasaki, T. Igarashi, T. Saeki, M. Tahara, K. Itoh, and H. Fujii, “Pharmacokinetics and pharmacodynamics of protein-unbound docetaxel in cancer patients,” *Cancer Sci.*, vol. 97, no. 3, pp. 235–241, Mar. 2006.
[118] C. Kloft, J. Wallin, A. Henningsson, E. Chatelut, and M. O. Karlsson, “Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model for neutropenia with patient subgroup identification: comparison across anticancer drugs,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 12, no. 18, pp. 5481–5490, 2006.
[119] F. Nuzzo, A. Morabito, E. De Maio, F. Di Rella, A. Gravina, V. Labonia, G. Landi, C. Pacilio, M. C. Piccirillo, E. Rossi, G. D’Aiuto, R. Thomas, S. Gori, M. Colozza, S. De Placido, R. Lauria, G. Signoriello, C. Gallo, F. Perrone, and A. de Matteis, “Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for elderly breast cancer patients: Safety data from the multicentre phase 3 randomised ELDA trial,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 66, no. 2, pp. 171–180, May 2008.
[120] L. Del Mastro, F. Perrone, L. Repetto, L. Manzione, V. Zagonel, L. Fratino, D. Marenco, M. Venturini, E. Maggi, C. Bighin, and others, “Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients: a phase II study of the Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer),” *Ann. Oncol.*, vol. 16, no. 2, pp. 253–258, 2005.

Annexes

Annexe 1 : Echelle d'évaluation des fonctions cognitives (MMSE)

Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

1. En quelle année sommes-nous ? ..... ☐
2. En quelle saison ? ..... ☐
3. En quel mois ? ..... ☐
4. Quel jour du mois ? ..... ☐
5. Quel jour de la semaine ? ..... ☐

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? ..... ☐

(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)

7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? ..... ☐
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? ..... ☐
9. Dans quelle région est situé ce département ? ..... ☐
10. À quel étage sommes-nous ici ? ..... ☐

Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare ..... ☐
12. Fleur ..... ☐
13. Porte ..... ☐

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93 ..... ☐
15. 86 ..... ☐
16. 79 ..... ☐
17. 72 ..... ☐
18. 65 ..... ☐

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare ..... ☐
20. Fleur ..... ☐
21. Porte ..... ☐

Langage

22. Montrer un crayon. *Quel est le nom de cet objet ?* ..... ☐
23. Montrer votre montre. *Quel est le nom de cet objet ?* ..... ☐
24. *Ecoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"* ..... ☐
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : *Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :*
    Prenez cette feuille de papier avec la main droite ..... ☐
26. Pliez-la en deux ..... ☐
27. Et jetez-la par terre ..... ☐
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :

Annexe 2 : Echelle d'évaluation gériatrique de la dépression (GDS)

24.10.2001

ECHELLE GERIATRIQUE DE DEPRESSION (GDS)

NOM : **Prénom :** **Date :**

1 - Etes-vous satisfait(e) de votre vie?	oui	non*
2 - Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités?	oui*	non
3 - Avez-vous le sentiment que votre vie est vide?	oui*	non
4 - Vous ennuyez-vous souvent?	oui*	non
5 - Envisagez-vous l'avenir avec optimisme?	oui	non*
6 - Etes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?	oui*	non
7 - Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps?	oui	non*
8 - Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?	oui*	non
9 - Etes-vous heureux la plupart du temps?	oui	non*
10 - Avez-vous souvent besoin d'aide,	oui*	non
11 - Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place?	oui*	non
12 - Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir?	oui*	non
13 - L'avenir vous inquiète-t-il?	oui*	non
14 - Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens?	oui*	non
15 - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	oui	non*
16 - Avez-vous souvent le cafard ?	oui*	non
17 - Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile?	oui*	non
18 - Ressassez-vous beaucoup le passé?	oui*	non
19 - Trouvez-vous que la vie est passionnante?	oui	non*
20 - Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets?	oui*	non
21 - Avez-vous beaucoup d'énergie?	oui	non*
22 - Désespérez-vous de votre situation présente?	oui*	non
23 - Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre et que les autres ont plus de chance que vous?	oui*	non
24 - Etes-vous souvent irrité(e) par des détails?	oui*	non
25 - Eprouvez-vous souvent le besoin de pleurer?	oui*	non
26 - Avez-vous du mal à vous concentrer?	oui*	non
27 - Etes-vous content(e) de vous lever le matin?	oui	non*
28 - Refusez-vous souvent les activités proposées?	oui*	non
29 - Vous est-il facile de prendre des décisions?	oui	non*
30 - Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois?	oui	non*

Chaque réponse marquée * vaut un point.

Score 0 à 5 : normal
Score entre 5 et 9 : indique une forte probabilité de dépression
Score à 10 et plus : indique presque toujours une dépression

Département de Gérontologie – Hôpital NORD – CEBAZAT – CHU CLERMONT-FERRAND.

Annexe 3 : Echelle d'activités de la vie quotidienne (ADL)

ECHELLE D'AUTONOMIE DE KATZ (A.D.L.)

NOM : Prénom : Date de naissance :

ECHELLE A.D.L (Aide-soignante Infirmière)	1ère évaluation Date : Score:	2ème évaluation Date : Score:	3ème évaluation Date : Score:
HYGIENE CORPORELLE			
. autonomie	1	1	1
. aide	½	½	½
. dépendant(e)	0	0	0
HABILLAGE			
. autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage	1	1	1
. autonomie pour le choix des vêtements, l'habillage mais a besoin d'aide pour se chausser	½	½	½
. dépendant(e)	0	0	0
ALLER AUX TOILETTES			
. autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1	1	1
. doit être accompagné(e) ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller	½	½	½
. ne peut aller aux toilettes seul(e)	0	0	0
LOCOMOTION			
. autonomie	1	1	1
. a besoin d'aide	½	½	½
. grabataire	0	0	0
CONTINENCE			
. continent(e)	1	1	1
. incontinence occasionnelle	½	½	½
. incontinent(e)	0	0	0
REPAS			
. mange seul(e)	1	1	1
. aide pour couper la viande ou peler les fruits	½	½	½
. dépendant(e)	0	0	0
TOTAL			

Annexe 4 : Echelle d'activités instrumentales de la vie courante (IADL)

Date de l'évaluation (Jour/Mois/Année)_____

IADL

Merci d'entourer le chiffre correspondant à votre réponse. Chaque question ne peut comporter qu'une réponse. Vous pouvez vous faire aider d'une personne de votre entourage proche (partageant avec vous les activités quotidiennes)

A. Capacité à utiliser le téléphone :

Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros etc....	1
Je compose un petit nombre de numéros bien connus.	1
Je réponds au téléphone mais n'appelle pas.	1
Je suis incapable d'utiliser le téléphone.	0

B. Faire les courses :

Je fais toutes mes courses de façon indépendante.	1
Je fais seulement les petits achats toute seule.	0
J'ai besoin d'être accompagnée, quelle que soit la course.	0
Je suis totalement incapable de faire les courses.	0

C. Préparation des repas :

Je prévois, prépare et sers des repas de façon indépendante.	1
Je les prépare si on me fournit les ingrédients.	0
Je suis capable de réchauffer des plats déjà préparés.	0
J'ai besoin qu'on me prépare et serve les repas.	0

D. Entretien de la maison :

J'entretiens la maison seule ou avec une aide occasionnelle, par exemple pour les gros travaux.	1
Je ne fais que les petits travaux d'entretien quotidiens (vaisselle, lit, petit bricolage...)	1
Je fais les petits travaux, mais sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant.	1
J'ai besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien de la maison.	1
Je ne peux pas participer du tout à l'entretien de la maison.	0

E. Lessive :

Je fais toute ma lessive personnelle ou la porte moi-même au pressing.	1
Je lave les petites affaires.	1
Toute la lessive doit être faite par d'autres.	0

F. Moyen de transport :

Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture)	1
Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus.	1
Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e).	1
Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e).	0
Je ne me déplace pas du tout.	0

G. Responsabilité pour la prise des médicaments :

Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire.	1
Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance.	0
Je suis incapable de les prendre de moi-même.	0

H. Capacité à gérer son budget :

Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures ...).	1
Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (pour planifier les grosses dépenses).	1
Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour.	0

Annexe 5 : Echelle d'évaluation des comorbidités (CIRSG)

CIRS-G

Cœur	**Foie**
Vasculaire	**Rénal**
Hématopoïétique	**Génito-urinaire**
Respiratoire	**Musculo-squelettique/Téguments**
Yeux, oreilles, nez, ORL	**Neurologique**
Partie supérieure du tube digestif	**Endocrinologique/Métabolique et sein**
Partie inférieure du tube digestif	**Troubles psychiatriques**

Tabagisme

N'a jamais fumé ☐
A déjà fumé ☐ Si oui : Combien d'années (moyenne) :
Paquets par jour :
Equivalent en paquets-années :
Sevré : oui ☐ non ☐

Alcool :

Nombre de verres d'alcool par jour
Bière :
Vin :
Alcool fort :

Médicaments en rapport avec les comorbidités et posologie :

Commentaires :

Note : La cotation de la sévérité des comorbidités sera effectuée selon les critères suivants
0-Aucun problème ;
1-Problème actuel mais mineur ou problème significatif mais ancien ;
2-Handicap ou comorbidité modéré nécessitant un traitement de première ligne ;
3-Handicap ou comorbidité sévère/constant incontrôlable / problèmes chroniques;
4-Extrêmement sévère/traitement immédiat nécessaire/insuffisance organique terminale/dégradation significative de la fonction.

Date de l'évaluation **(Jour/Mois/Année)**_____

Annexe 6 : Echelle d'évaluation nutritionnelle (MNA)

Mini Nutritional Assessment
MNA

Nom: Prénom:

Sexe: Age: Poids, kg: Taille,cm: Date:

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

Dépistage

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

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

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

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

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

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

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

12-14 points: état nutritionnel normal
8-11 points: risque de malnutrition
0-7 points: malnutrition avérée

Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R

Evaluation globale

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

H **Prend plus de 3 médicaments par jour?**
0 = oui 1 = non ☐

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

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

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

0.0 = si 0 ou 1 oui
0.5 = si 2 oui
1.0 = si 3 oui ☐.☐

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

M **Combien de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait...)**
0.0 = moins de 3 verres
0.5 = de 3 à 5 verres
1.0 = plus de 5 verres ☐.☐

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

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

P **Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santéque la plupart des personnes de son âge?**
0.0 = moins bonne
0.5 = ne sait pas
1.0 = aussi bonne
2.0 = meilleure ☐.☐

Q **Circonférence brachiale (CB en cm)**
0.0 = CB < 21
0.5 = CB ≤ 21 ≤ 22
1.0 = CB > 22 ☐.☐

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

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

Appréciation de l'état nutritionnel

de 24 à 30 points ☐ état nutritionnel normal
de 17 à 23,5 points ☐ risque de malnutrition
moins de 17 points ☐ mauvais état nutritionnel

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of the MNA® - Its History and Challenges.* J Nut Health Aging 2006;10:456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. *Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF).* J. Geront 2001;56A: M366-377.
Guigoz Y. *The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us?* J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.

Annexe 7 : Echelle de dépistage du G8

Etiquette patient

Echelle G8

Items	Réponses possibles (items)
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
Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 Kg 1 : ne sait pas 2 perte de poids entre 1 et 3 kg 3 : pas de perte de poids
Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
Indice de masse corporelle (IMC)	0 : IMC < 18,5 1 : 18,5 ≤ IMC < 21 2 : 21 ≤ IMC < 23 3 : IMC ≥ 23
Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
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
Age (ans)	0 : > 85 1 : 80 – 85 2 : < 80
Total	0 - 17

Caractéristiques du test G8 :
Population évaluée : **1425 patients** (sur 1668 inclus) de plus de 70 ans, âge moyen de la population : 78 ans, PS entre 0 et 1 pour 75% des patients inclus, 70% sont des femmes, plus de la moitié (53,7%) avec cancer du sein et près dans près de la moitié des cas (49,6%) la maladie n'était pas métastatique.
Temps moyen de remplissage du test (IDE ou Oncologue) : **4,4 mn (+/- 2,9 mn)**
Se : 76,6% (74,0 –79,0) – Spe : 64,4% (58,6 –70,0)
VPP : 89,6% (87,6 –91,5) – VPN : 40,7% (36,1– 45,4)

Interprétation : **un total ≤ 14** fait considérer le patient comme **vulnérable** et conduit à demander une évaluation gériatrique complète

Date de réalisation : _____ Score obtenu : _____

Demande évaluation gériatrique complète : OUI ☐ NON ☐

Avec le Dr _____ le _____ à _____

Réf : Soubeyran et al. in ASCO 2011, abstract n°90 01

Annexe 8 : INPUT modèle final pharmacocinétique

```
$DATA DATAMF.PRN IGNORE='C'

$SUBROUTINES ADVAN5 TRANS1
$MODEL
 NCOMPARTMENTS=3 NPARAMETERS=6
 COMP=(CENTRAL DEFDOSE DEFOBS NOOFF) COMP=('PERIPH.' NOOFF)
 COMP=('PERIPH.' NOOFF)

$PK
TVCL=THETA(1)*(THETA(7)**IND)*(((GDS+1)/5)**THETA(8))
     CL=TVCL*EXP(ETA(1))
    TVV=THETA(2)
     V=TVV*EXP(ETA(2))
  TVK12=THETA(3)
   K12=TVK12*EXP(ETA(3))
  TVK21=THETA(4)
   K21=TVK21*EXP(ETA(4))
  TVK13=THETA(5)
   K13=TVK13*EXP(ETA(5))
  TVK31=THETA(6)
   K31=TVK31*EXP(ETA(6))
   K14=CL/V
    S1=V

$ERROR
    DEL=0
    IF (F.EQ.0) DEL=1
    IPRED=F
    W=F+DEL
    IRES=DV-IPRED
    IWRES=IRES/W
    Y=F+W*ERR(1)

$THETA
 (0,36.8,80)      ; 1 CL
 7.83 FIXED       ; 2 V
 1.19 FIXED       ; 3 K12
 1.75 FIXED       ; 4 K21
 (0,1.22,)        ; 5 K13
  0.0879          ; 6 K31
   2              ; IND
   2              ; GDS

$OMEGA
  .5         ; CL
  0.307 FIXED  ; V
  0.599 FIXED  ; K12

$SIGMA  0.0421
$EST SIGDIGITS=4 METHOD=0 POSTHOC NOABORT MAXEVALS 4000
$COVARIANCE
$TABLE ID TIME CL ETA(1) K12 K21 K13 K31 IPRED MDV V DV PRED RES WRES IWRES
```

Annexe 9: OUTPUT modèle final pharmacocinétique (n=24 patients)

MINIMUM VALUE OF OBJECTIVE FUNCTION -224.362

FINAL PARAMETER ESTIMATE

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS *********

TH 1	TH 2	TH 3	TH 4	TH 5	TH 6	TH 7	TH 8
3.91E+01	7.83E+00	1.19E+00	1.75E+00	4.44E+00	1.48E-01	1.53E+00	-3.95E-01

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS ********

	ETA1	ETA2	ETA3	ETA4	ETA5	ETA6
ETA1						
+	7.82E-02					
ETA2						
+	0.00E+00	3.07E-01				
ETA3						
+	0.00E+00	0.00E+00	5.99E-01			
ETA4						
+	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	1.28E+00		
ETA5						
+	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	1.30E-01	
ETA6						
+	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	1.23E-01

SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS ****

	EPS1
EPS1	
+	2.31E-02

STANDARD ERROR OF ESTIMATE

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS *********

TH 1	TH 2	TH 3	TH 4	TH 5	TH 6	TH 7	TH 8
4.63E+00	.....	.....	.....	7.98E-01	2.69E-02	1.51E-01	1.09E-01

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS ********

	ETA1	ETA2	ETA3	ETA4	ETA5	ETA6
ETA1						
+	4.04E-02					
ETA2						
+	.....	.....				
ETA3						
+	.....	.....	.....			
ETA4						
+	.....	.....	.....	.....		
ETA5						
+	.....	.....	.....	.....	.....	
ETA6						
+	.....	.....	.....	.....	.....	.....

SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS ****

	EPS1
EPS1	
+	1.89E-02

Annexe 10: INPUT modèle final pharmacodynamie

```
$PROB PKPD

$INPUT ID CMT AMT RATE TIME DV EVID MDV CLE VDE KE12 KE21 KE13 KE31

$DATA DATAPKPD27.PRN IGNORE='C' NULL=.
$ABBREVIATED DERIV2=NO
$SUBROUTINES ADVAN6, TOL=5

$MODEL
  ; NCOMPS=8 NPARAM=4
  COMP=(CENTRAL)
  COMP=(PERI1)
  COMP=(PERI2)
  COMP=PROL
  COMP=TRAN1
  COMP=TRAN2
  COMP=TRAN3
  COMP=CIRC

$PK
"FIRST
" COMMON/PRCOMG/IDUM1,IDUM2,IMAX,IDUM4,IDUM5
" INTEGER IDUM1,IDUM2,IMAX,IDUM4,IDUM5
" IMAX=70000000

  ; PARAMETRES PK
K12=KE12
K21=KE21
K13=KE13
K31=KE31
CL=CLE
VD=VDE
K10=CLE/VDE
S1=VDE

  ; PARAMETRES PD
TVBASE=THETA(1)
BASE=TVBASE*EXP(ETA(1))      ; TAUX DE BASE DES PROGENITEURS

TVMT=THETA(2)
MTT=TVMT*EXP(ETA(2))
K=4/MTT                      ; 4 = 1+n COMP DE TRANSIT

TVSLO=THETA(3)               ; PENTE
SLO=TVSLO*EXP(ETA(3))

TVPOW=THETA(4)               ; FEEDBACK
POW=TVPOW
F4=BASE
F5=BASE
F6=BASE
```

```
F7=BASE
F8=BASE

$DES
  ; DESCRIPTION PK
CONC = A(1)/S1
DADT(1) = -K12*A(1)+K21*A(2)-K13*A(1)+K31*A(3)-K10*A(1)
DADT(2) = K12*A(1)-K21*A(2)
DADT(3) = K13*A(1)-K31*A(3)

  ; DESCRIPTION PD
DRUG=SLO*CONC
CIRC=A(8)
IF(CIRC.LE.0) CIRC=0.0001
DADT(4)=K*A(4)*(1-DRUG)*(BASE/CIRC)**POW-K*A(4)
 ;   dprol/dt= TVprol= KProl*(1-E)*((Circ0/Circ)**gamma)-Ktr*Prol
DADT(5)=K*A(4)-K*A(5)
 ; = TVTransit1  dTransit1/dt = (Ktr*Prol)-(Ktr*Transit1)
DADT(6)=K*A(5)-K*A(6)
 ; = TVTransit2  dTransit2/dt = (Ktr*Prol)-(Ktr*Transit2)
DADT(7)=K*A(6)-K*A(7)
 ; = TVTransit3  dTransit3/dt = (Ktr*Prol)-(Ktr*Transit3)
DADT(8)=K*A(7)-K*A(8)
 ; TVCirc = (Ktr*Transit3)-(KCirc*Circ)

$ERROR

DEL=0
IF (F.EQ.0) DEL=1
Y = (F+DEL)*EXP(EPS(1))
IPRED = F
IRES=DV-IPRED
W=IPRED+DEL
IWRE=IRES/W

$THETA

  (2.5,5.05,7.05)     ; BASE
  (80,88.7,150)       ; MTT
  (5,10,30)           ; SLOPE
  (0.141,0.161,)      ; POWER

$OMEGA

  0.4         ; BASE
  0.2         ; MTT
  .5          ; SLOPE

$SIGMA  .1
$COVARIANCE MATRIX=S

$EST MAXEVAL=9999 NSIG=3 PRINT=10 METHOD=HYBRID ZERO=(2,3) POSTHOC
NOABORT
$TABLE ID TIME DV IPRED MTT SLO POW BASE PRED IRES IWRE CMT MDV AMT
TVSLO
```

Annexe 11: OUTPUT modèle final pharmacodynamie (n=27 patients)

MINIMUM VALUE OF OBJECTIVE FUNCTION 211.511

FINAL PARAMETER ESTIMATE

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS

TH 1	TH 2	TH 3	TH 4
4.32E+00	1.29E+02	1.25E+01	2.36E-01

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS ********

	ETA1	ETA2	ETA3
ETA1			
+	9.25E-02		
ETA2			
+	0.00E+00	1.12E-01	
ETA3			
+	0.00E+00	0.00E+00	6.98E-01

SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS ****

	EPS1
EPS1	
+	1.03E-01

STANDARD ERROR OF ESTIMATE

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS *********

TH 1	TH 2	TH 3	TH 4
5.18E-01	1.51E+01	2.53E+00	5.28E-02

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS ********

ETA1 ETA2 ETA3

ETA1
+ 5.53E-02

ETA2
+ 9.82E-02

ETA3
+ 8.86E-01

SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS ****

EPS1

EPS1
+ 4.81E-02

Titre et résumé en Anglais :

Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic docetaxel's analyses in elderly patients

G.10 was a prospective phase 2 randomized clinical trial comparing weekly or 3-weekly docetaxel-prednisone in elderly patients (Age 75 and older) considered "vulnerable" or "frail", according to the criteria of the SIOG, with castration-resistant prostate cancer. The pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic studies were part of the secondary objectives.

Data PK were analyzed using a nonlinear mixed effect model (NONMEM program). This analyse showed that lower values of docetaxel clearance were associated with unfavorable geriatric assessment (GDS) and we could note that concomitant inductors had a positive impact on clearance of docetaxel.

PK/PD study didn't bring out characteristic patients leading to higher sensitivity to neutropaenic effect.

The interest of this work is based on the study of geriatric assessment scores through an original approach that allowed to distinguish characteristics affecting the docetaxel clearance from those affecting sensitivity.

RESUME :

L'essai clinique G.10 était une étude de phase 2 qui avait pour objectif secondaire la réalisation des études pharmacocinétique, pharmacodynamique et pharmacogénétique chez des patients porteurs d'un adénocarcinome de prostate métastatique réfractaire à la castration et progressif.
L'analyse PK a été réalisée à partir d'une approche de population (logiciel NONMEM). Cette analyse a permis d'identifier une altération de CL chez les patients avec une évaluation gériatrique défavorable (GDS) et une augmentation de clairance chez les patients bénéficiant de traitements concomitants inducteurs enzymatiques.
L'analyse PK-PD n'a pas mis en évidence d'augmentation de la sensibilité aux effets neutropéniant du docétaxel chez les sujets fragiles.
L'intérêt de ce travail repose sur l'étude des scores d'évaluation gériatrique à travers une approche originale qui a permis de faire la distinction entre les caractéristiques des patients ayant un impact sur les paramètres de clairance ou de sensibilité.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacologie

MOTS-CLES :

Pharmacocinétique de population, pharmacodynamie, pharmacogénétique, sujets âgés, docétaxel, cancer de la prostate, fragilité

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Laboratoire EA4553, « Individualisation des traitements anticancéreux »
Institut universitaire du cancer Toulouse - Oncopole
1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse Cedex9

Directeur de thèse : PUISSET Florent