

Unité de Coordination en



Basse-Normandie



Comorbidités

Impact sur

Les traitements oncologiques

médicaux

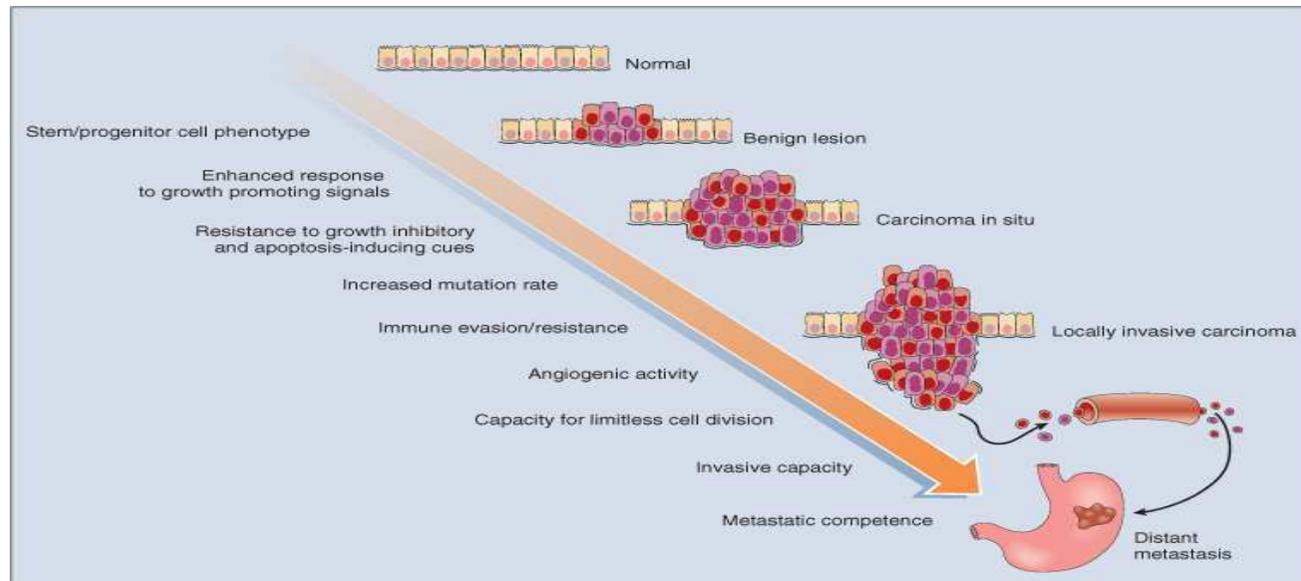
Journées Médicales Havraises
16 Janvier 2016

Dr Emmanuel Sevin, oncologue, ILC Centre Maurice Tubiana - CAEN

Définition d'une comorbidité

« La **coexistence de plusieurs entités pathologiques** actives chez un patient qui présente une pathologie index justifiant la prise en charge.
(Feinstein 1970) »

En oncogériatrie la pathologie index = cancer



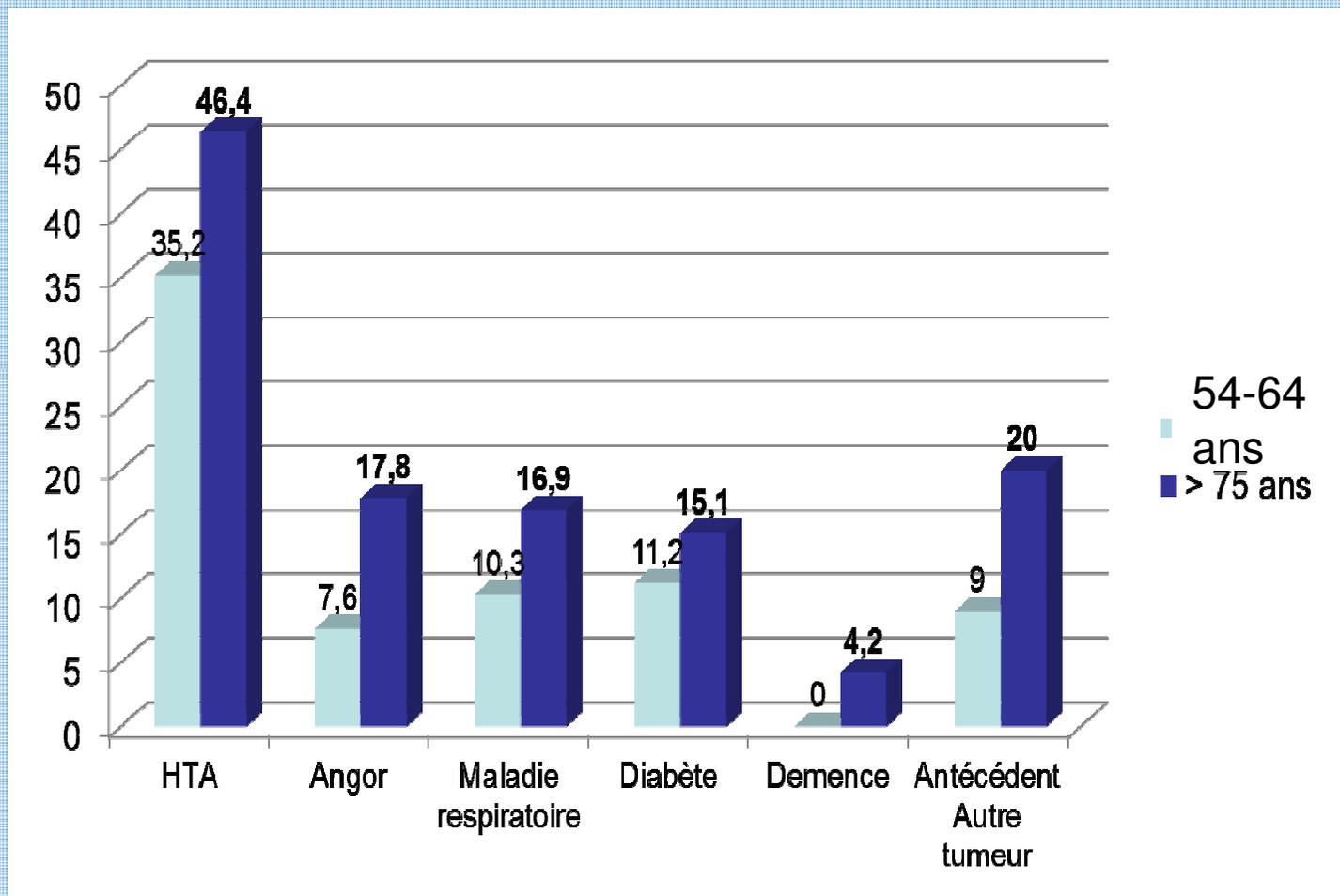
Impact des comorbidités sur le traitement et le pronostic ?

- Ex: cancer colorectal. (6 931 patients)
- Les comorbidités n'influencent pas le taux de résection.
- ***Les comorbidités influencent la survie après ajustement sur l'âge, le sexe, le stade tumoral et le traitement.***
- Les comorbidités les plus influentes :
 - Colon: antécédent de cancer, maladie cardiovasculaire, maladie pulmonaire obstructive chronique
 - Rectum: antécédents d'hypertension, hypertension associée au diabète, maladie pulmonaire obstructive chronique
- Les patients âgés présentant des comorbidités étaient traités moins agressivement et avaient une moins bonne survie que ceux indemnes de comorbidités.

Lemmens VEPP et al.
Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer.

Brit. J. of Surgery 2005 ; 92 : 615-23.

Comorbidités, en %, par âge dans la population atteinte de cancer



Particularités du diabète du sujet âgé

- 26% des sujets diabétiques ont plus de 75 ans
- Apparition favorisée par:
 - Modification du métabolisme glucidique avec l'âge:
 - Diminution de l'insulino-sécrétion, diminution de la sensibilité à l'insuline, diminution de la sensibilité pancréatique au GPL-1
 - Proportion de personnes obèses plus importante après 65 ans (18.7% versus 15% pop. globale)
- **Risque iatrogène augmenté par une modification de la réponse à l'hypoglycémie:**
 - Diminution de la sécrétion d'hormone de contre-régulation (glucagon), diminution des signes neurovégétatifs et de leur ressenti.
 - diminution de la capacité à resucrer+++
- **Modification de l'appétence et des habitudes alimentaires**
- **Risque accru de diabète cortico-induit**

Complications du diabète pouvant impacter la prise en charge oncologique

Chez le sujet âgé diabétique:

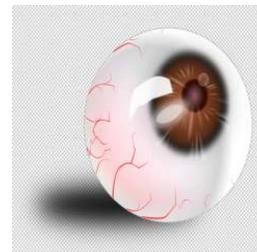
=> Augmentation de **l'incidence de la dépression, des troubles cognitifs**, de la démence par atrophie cérébrale et lacunes vasculaires (vieillessement cérébral accéléré)

⇒ **Perte d'autonomie et chute fréquente** par neuropathie++, rétinopathie, AOMI, insuffisance cardiaque,..

=> Augmentation de **la mortalité par maladies cardio-vasculaires**

⇒ Néphropathie diabétique: **1^e cause d'insuffisance rénale++**

DFG < 60ml/min/1.73m² chez 38%



Particularités du système cardiovasculaire du sujet âgé

Altération de la fonction diastolique du ventricule gauche (VG):

-Augmentation de l'épaisseur et diminution de la compliance du muscle cardiaque => moins bon remplissage ventriculaire.

Conséquence: moins bonne adaptation à l'effort, à la variations du volume sanguin ou à la fréquence cardiaque(fièvre, transfusions, perfusions, anémie...)

Dépistage de la dysfonction diastolique par échographie cardiaque (FEV isotopique insuffisant)

Augmentation de la pression artérielle (PA):

-Diminution de la compliance artérielle; modifications structurelles de l'élastine et de la rigidification du collagène (artériosclérose)

- HTA chez **90 % des personnes de 85 ans** (âge=principal facteur de risque)
- Fréquence de l'HTA systolique isolée; PAS > 160 et PAD < 90 mm Hg
- Risque d'insuffisance coronaire si PAD < 80 mmHg
- risque **d'hypotension orthostatiques** spontanées ou iatrogène
- Arrêt préconisé des diurétiques, IEC, ARA2 en cas de situation de déshydratation; **risque d'insuffisance rénale.**



Complications de l'HTA

- **Hypertrophie ventriculaire : HVG**

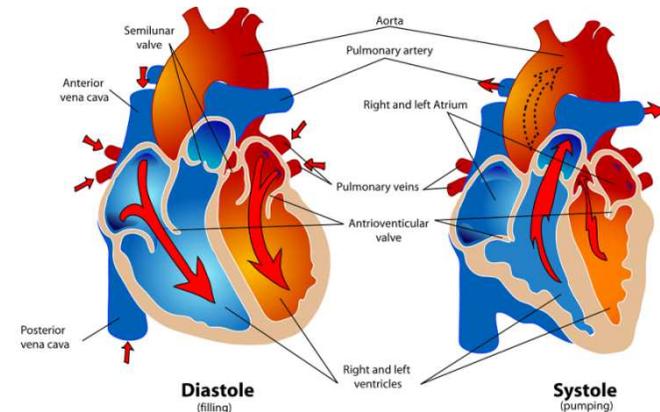
- Favorisant l'**insuffisance cardiaque à fonction systolique d'éjection conservée**.

- **Insuffisance ventriculaire gauche :**

- à l'**origine de poussées aiguës; OAP ou sub-OAP**
(facteurs déclenchant: passage en fibrillation auriculaire, poussée HTA.....)
- évolution possible vers une insuffisance cardiaque **globale chronique**

- **Insuffisance coronarienne**, soit par sténose d'un gros tronc coronarien, soit par perturbation de la micro-circulation et de l'hémodynamique coronarienne: **angor, infarctus**.

- **Troubles du rythme** fréquents, notamment de la **fibrillation auriculaire**. Plus rarement ; troubles du rythme ventriculaires, voir de mort subite.



Conséquences de l'HTA

- **Complications artérielles;**

- anévrisme de l'aorte,
- athérosclérose carotidienne,
- AOMI

***L'HTA multiplie par 5 le
risque de mortalité
totale et cardio-
vasculaire***

- **Complications cérébrales;**

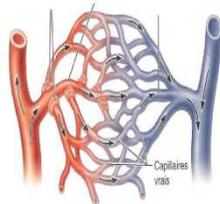
- AVC (1^e cause),
- Etat lacunaire avec troubles de la marche et diminution des facultés psychiques,
- Démence vasculaire (15 % des démences)

- **Complications rénales;**

- Néphroangiosclérose, pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale

- Complications oculaires:

- Rétinopathie hypertensive (HTA sévère)



Impact des comorbidités sur le traitement du cancer?

Comorbidités cardiovasculaires et chimiothérapies LE JOG, vol 5, n°1-2, 2014

CLASSE	Exemple	Patients à risque	Prévention
Anthracyclines	Epirubicine Adriamycine	Dysfonction diastolique, maladie coronaire, HTA, association à une radiothérapie, cyclophosphamide, taxanes, trastuzumab	Réduction des doses cumulatives, formes liposomales ou pegylées Choisir un autre protocole
Alkylants	Cyclophosphamide	Dysfonction diastolique, Associé aux anthracyclines	Posologie
Antimétabolites	5 FU	Maladie coronaire	Eviter si ischémie ou maladie coronaire

Impact des comorbidités sur le traitement du cancer?

Comorbidités cardiovasculaires et thérapie ciblées

LE JOG, vol 5, n°1-2, 2014

	Molécule	Indication principale	Patient à risque	Prévention
Inhibiteurs de la tyrosine kinase Et anticorps.	Trastuzumab HERCEPTIN	Sein	Associé aux anthracyclines, Dysfonction diastolique	Traitement à distance des anthracyclines, IEC si modification transitoire de la FE
	Sunitinib SUTENT	Rein	HTA Maladie coronaire	Contrôle PA pour éviter dysfonction VG (inhibiteurs calciques++)
	Sorafenib NEXAVAR	Rein	HTA Dysfonction diastolique	Contrôle PA (inhibiteurs calciques++)
	Bevacizumab AVASTIN	Colorectal, bronche	HTA	Contrôle PA (inhibiteurs calciques++) Prévention de la thrombose veineuse
	Erlotinib TARCEVA	Bronche	Maladie coronaire	Eviter si maladie coronaire/ischémie
Inhibiteurs du proteasome	Bortezomib VELCADE	Myelome	HTA Dysfonction diastolique	Contrôle PA Eviter si maladie coronaire/ischémie

Anthracycline et sujet âgé

- Chez le sujet âgé > 65 ans, le risque de toxicité cardiaque est:
 - x 1.36 avec l'Epirubicine
 - x 2.25 avec l'Adriamycine
 - Peut survenir dès la 1^{ère} cure
- En cas de chimiothérapie avec toxicité cardiaque ou associée à une hyperhydratation, faire bilan cardiaque avec échographie cardiaque. Au minimum un ECG de référence
- Mesures recommandées (adriamycine)
 - Augmenter la durée de perfusion (6h ou +) ou la fréquence d'administration (hebdomadaire vs 3 sem) diminue le risque d'insuffisance cardiaque
 - Mais aucune donnée n'est scientifiquement validée dans la littérature
- Ne pas dépasser les doses maximales pour les anthracyclines
 - 450 mg/m² pour l'Adriamycine (550 pour l'AMM)
 - 900mg/m² pour l'Epirubicine (900 selon l'AMM)

Anthracycline et sujet âgé

- Favoriser l'utilisation d'autres protocoles à efficacité identique ou utiliser des anthracyclines à forme liposomiale:
 - Docetaxel- Cyclophosphamide plutôt que Adriamycine – Cyclophosphamide en adjuvant sein
 - Myocet –Cyclophosphamide ou Caelyx en 1ere ligne métastatique sein.
- Utilisation du Cardioxane®
 - Pas de données chez le sujet âgé
 - Utilisation contraignante:
 - Modalités d'administration
 - A préparer comme un cytotoxique (a une action anti topo isomérase 2)
 - Risque rare de nécrose cutanée
 - AMM que dans le cancer du sein avancée ou M+ ayant reçu 300 mg/m² d'adria ou 550 mg/m² d'epi

Anthracycline et sujet âgé

- Faire des évaluations régulières chez les patients à risque.
 - Pendant le traitement: tous les 2 (à 3) cycles (puis à chaque cure à partir de 450 mg/m²)
 - Réévaluation de l'intérêt de la poursuite du traitement si diminution de la FEV de 10% même si normale au départ
 - Suivi cardiologique à long terme annuelle (ou tous les 2 ans): 26% de femmes ayant reçu du FEC ont une baisse de la FEV de 10% à 5 ans
- Y associer des mesures hygiéno-diététiques:
 - Arrêt tabac
 - Activité physique adaptée
 - Perte de poids si appropriée

Autres produits

- Paclitaxel / Anthracyclines: risque de trouble du rythme
- Trastuzumab:
 - Par inhibition du mécanisme cardio-protecteur médié par HER-2
 - Pas de données chez le sujet âgé
 - Lapatinib semble moins cardiotoxique
 - Contrôle cardiaque tous les 3 mois
- 5FU
 - Environ 10% des cas, 2% de mortalité
 - Surtout chez coronarien et perfusion longue
 - Par spasme coronarien => TDR, défaillance cardiaque, Angor (rare IDM)
 - Risque de récurrence => contre-indication
 - Traitement symptomatique, rétrocede à l'arrêt de la perfusion
- Agents alkylants (Cyclophosphamide – Ifosfamide)
 - Péricardite
 - Myocardite toxique
- Cisplatine: décompensation cardiaque du fait hyperhydratation faite pour limiter la toxicité tubulaire rénale

Particularités de la fonction rénale chez le sujet âgé

- Diminution progressive du flux sanguin rénal à partir de 40 ans de 10% par décade
- Diminution de la filtration glomérulaire avec l'âge (environ 10ml/min par décade)
- Vérifier **la clairance de la créatinine**
- *Les médicaments qui s'éliminent par le rein et ceux ayant une marge thérapeutique étroite nécessitent une adaptation en cas d'insuffisance rénale*

Méfiance si diabète +/- HTA

N'est pas spécifique des traitements oncologiques médicaux !!



Insuffisance rénale

Les sels de platine

OXALIPLATINE:

- Elimination rénale 30 à 50% mais pas d'augmentation de la toxicité si Clairance créatinine > 20 ml/mn

CISPLATINE

- Pharmacocinétique dépend de la clairance de la créatinine qui doit être normale
- Pas d'augmentation du risque de néphrotoxicité chez le sujet âgé (*mais attention à la néphropathie diabétique silencieuse*)
- Très forte liaison protéique, seule la fraction libre est responsable de l'efficacité
- Nécessite une hyperhydratation (*fonction cardiaque?*)

CARBOPLATINE

- Efficacité comparable à Cisplatine dans cancer du poumon, ovaire
- Moins de toxicité non hématologique que le Cisplatine => à considérer dans les situations palliatives ou en cas d'intolérance au Cisplatine

Insuffisance rénale les alkylants

MELPHALAN

- Corrélation entre les toxicités hématologiques et infectieuse et **l'insuffisance rénale**
- Pas de forte dose du fait du risque de toxicité hématologique: 0.25 mg/kg + Prednisone 2mg/kg pendant 4 jours toutes les 6 semaines, adapté à la fonction rénale

CYCLOPHOSPHAMIDE

- Métabolisme + lent chez le sujet âgé
- Réduction de dose de 20 à 30% si **insuffisance rénale**
- Pas d'adaptation systématique de la dose du fait de l'âge

Modifications de la marche et de l'équilibre

- Raccourcissement du pas, **augmentation de la dépendance du double appui des pieds**, diminution de la vitesse de marche ;
- Diminution de l'exercice physique et plus grande **faiblesse musculaire des membres inférieurs** ;
- Altération de la sensibilité profonde (proprioceptive) **avec risque augmenté d'instabilité posturale.**
- Altération de la régulation baro-reflexe et **risque accru d'hypotension orthostatique.**
- Baisse des capacités sensorielles; baisse de la vision, hypoacousie, vieillissement de l'appareil vestibulaire,
- Augmentation du temps de réaction, diminution des capacités attentionnelles et de mémoire, tendance dépressive et anxieuse, moins bon équilibre nutritionnel et sarcopénie.....

→ **RISQUE DE CHUTE**



Neurotoxicité par produit

PRODUIT	FREQUENCE	TYPE	DOSE - DEPENDANCE	RECUPERATION
Alcaloïde (vincristine)	30 – 40 %	Aigue: 4 semaines après le début du traitement	Cumulative (10 mg/m ²)	Plusieurs mois Irréversible 66 à 75% cas
Oxaliplatine	60 – 80 %	Retardée, quelques mois après traitement	Cumulative (800 mg/m ²)	Plusieurs mois et années Irréversible 20%
Cisplatine	30 – 40%	Sensitive (puis motrice)	Cumulative et peut s'aggraver dans les mois suivant à l'arrêt de la chimiothérapie	Irréversible 33% (surtout si trouble moteur)
Paclitaxel	20 %	Aigue 24 à 72h après injection	Unitaire ou cumulative >250 mg/m ²	Plusieurs mois Irréversible 5%

- Symétrie des troubles, le + souvent distal
- Pas de traitement préventif
- Principal facteur limitant avec la toxicité hématologique
- FDR:
 - Facteur génétique et susceptibilité individuelle (cisplatine)
 - Hautes dose, administration intra-artérielle ou intrathécale
 - Dose cumulée
 - Neuropathie sous jacente (**diabète**, alcool)
 - Association de médicaments neurotoxiques

Maladie d'Alzheimer et démences apparentées-MAAD

- Les MAAD; 4^{ième} cause de décès en 2008 après les tumeurs, les pathologies cardiovasculaires et les accidents, *avec une progression de +71,8% depuis 2000.*

- Age médian de décès: 87 ans
- ALD 15: femmes 75%

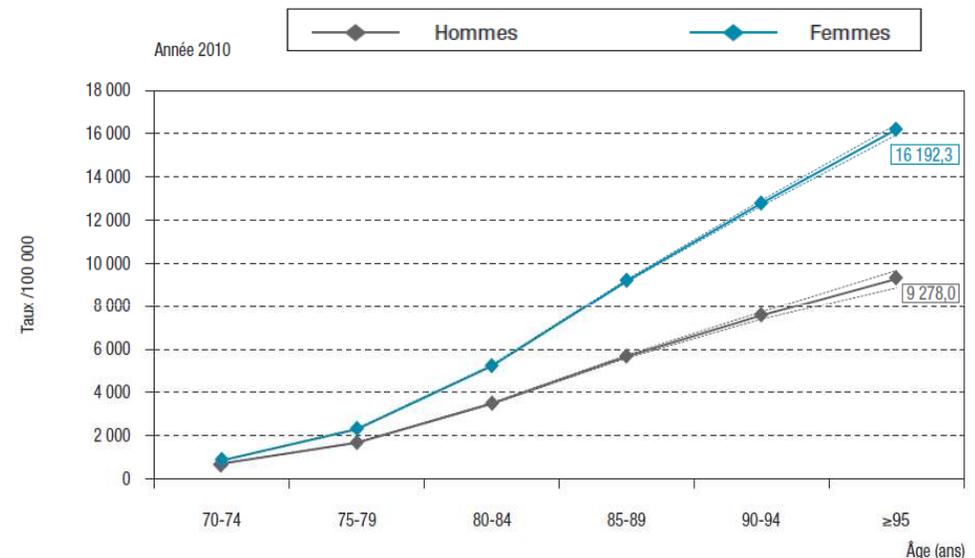
(Données INSERM, BEH sept 2013)

- En France;

- nombre estimé entre **750 000 et 1 000 000**
- projections entre **1,29 et 1,40 million de personnes en 2030.**
(Mura T, Eur J Neurol. 2010;17:252-9-Joly P, Biometrics. 2013;69:109-17)

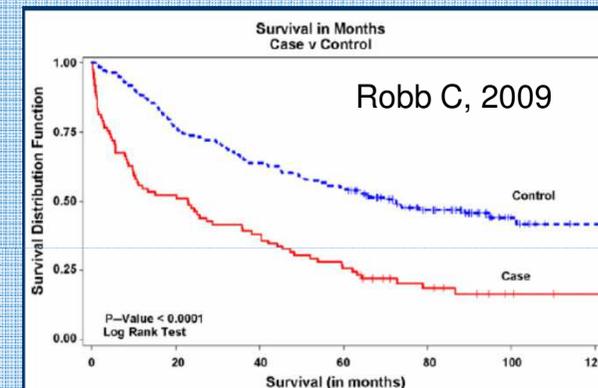
- **mais**, on estime que seulement 50% des patients avec une MAAD sont repérés par le système de santé,

30 à 50% des troubles cognitifs sont méconnus au moment du diagnostic de cancer.....



- Impact sur le diagnostic de cancer:
 - Découverte + tardive, démarche diagnostique moins invasive, diagnostic histologique plus difficile

- Impact sur la survie
 - Si MMS < 24, survie réduite de 23 vs 76 mois /



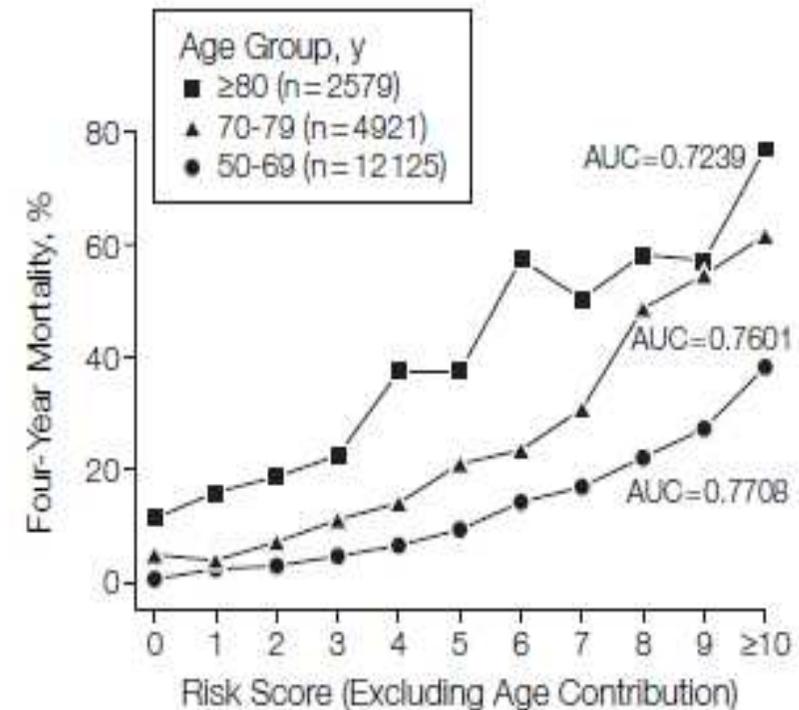
- Impact sur le projet de soins
 - Tb mémoire, DTS => Confusion post-op / Observance, Suivi, Oubli consigne
 - Tb jugement et compréhension => anxiété, consentement éclairé
 - Apraxies => Dénutrition, Difficultés à se déplacer, adaptation galénique
 - Tb comportement: opposition, Agitation.
- Questions éthiques

Score de Lee: mortalité à 4 ans

		Points
Age	60 – 64	1
	65 – 69	2
	70 – 74	3
	75 – 79	4
	80 – 84	5
	≥ 85	7
sexe	Homme	2
patho	BMI < 25	1
	Diabète	1
	Cancer	2
	Insuffisance respiratoire	2
	Insuffisance cardiaque	2
	Tabac actif	2
Difficultés pour :	Se laver (douche-bain)	2
	gérer l'argent	2
	marcher 500m	2
	tirer/pousser des objets lourds (fauteuil)	1



Figure. Four-year Mortality by Risk Score in Differing Age Groups

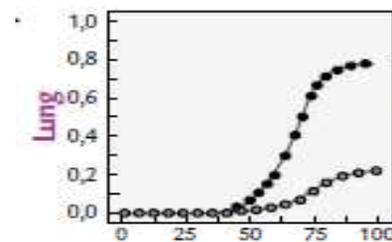
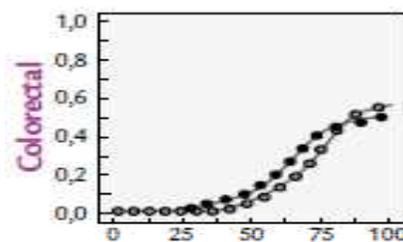
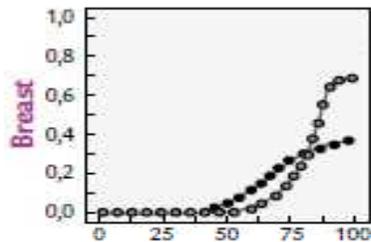


AUC indicates area under the curve.

Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. JAMA. 2006 Feb 15;295(7):801-8. Lee SJ,

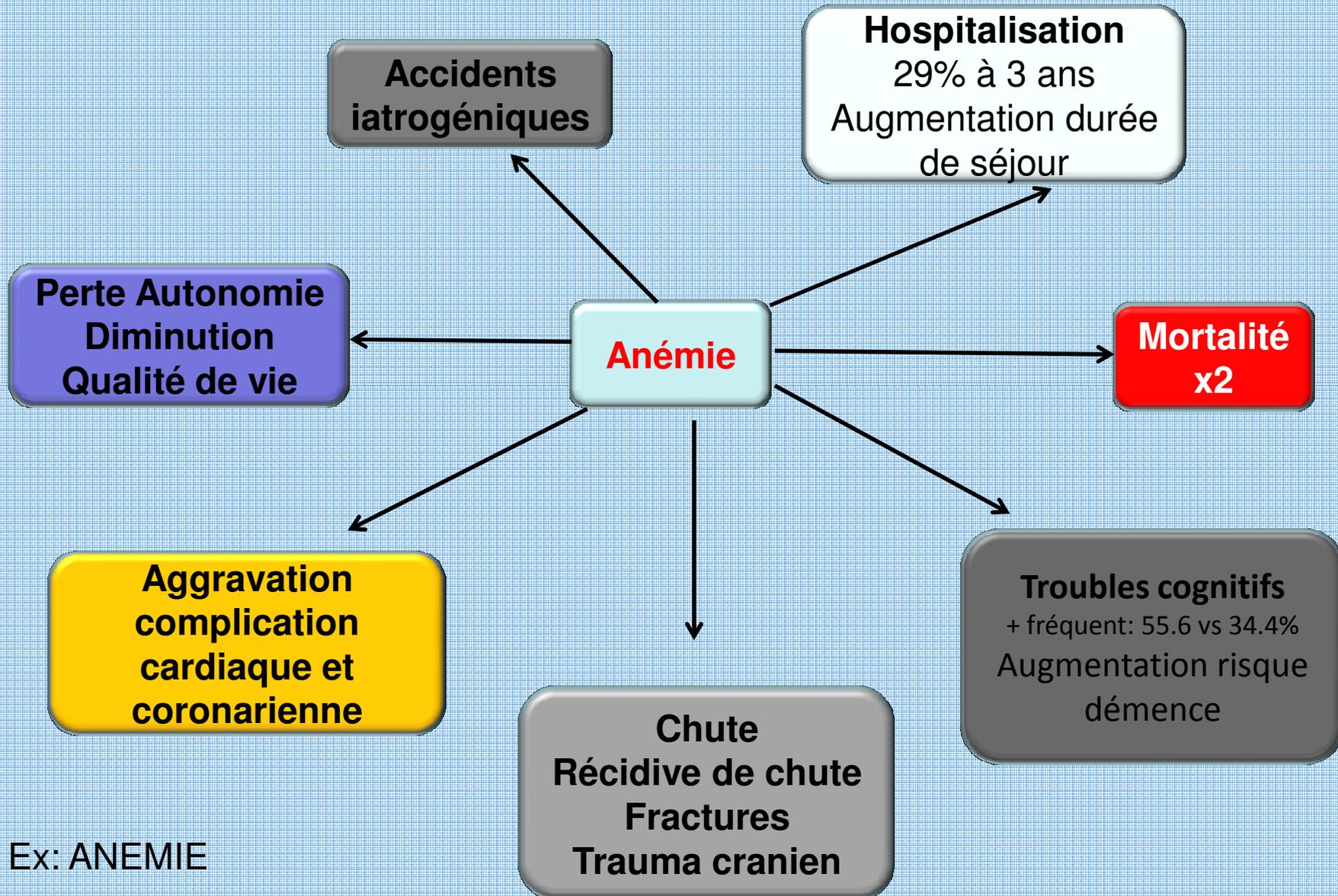
Objectifs de l'évaluation des comorbidités

- **Evaluer le risque de mortalité respectif entre une comorbidité et le cancer:** le patient risque-t-il de décéder de son cancer ou avec son cancer? (mortalité compétitive)



- **Evaluer le risque de décompensation d'une comorbidité** par le projet thérapeutique du cancer
- **Proposer des adaptations** souhaitables ou indispensables avant ou pendant le traitement, notamment pour prévenir l'iattrogénie.
- **Préconiser une surveillance spécifique.**

A contrario, ne pas oublier: l'impact des toxicité sur les comorbidités



Ex: ANEMIE

Unité de Coordination en



Basse-Normandie

Conclusion

