

# Comorbidités

## Impact sur

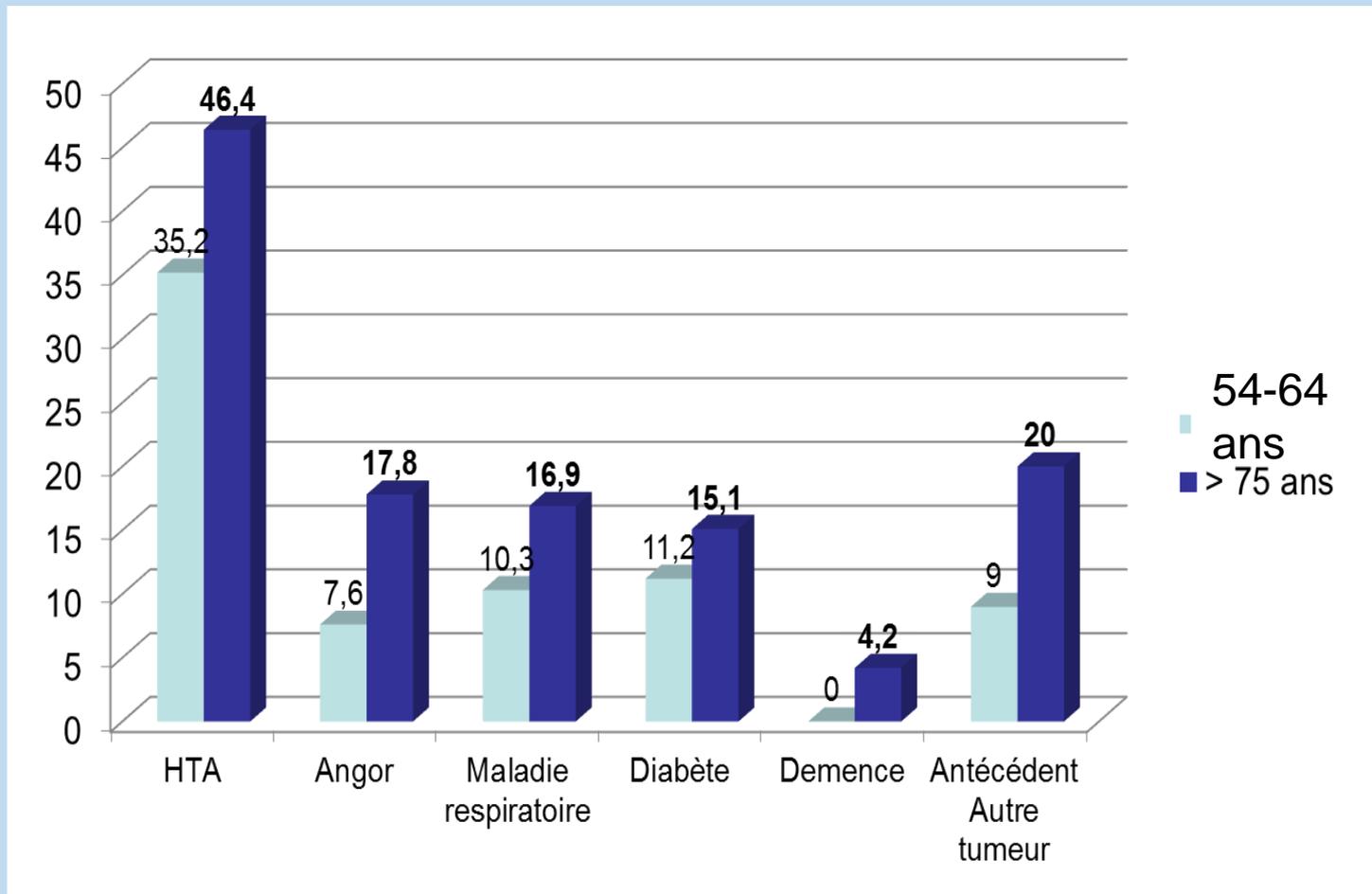
# Les traitements oncologiques médicaux

3<sup>ème</sup> actualités onco-gériatriques normandes  
Septembre 2015

Dr Emmanuel Sevin, oncologue,  
Polyclinique du Parc

Dr Heidi Solem Laviec, oncogériatrie,  
Centre François Baclesse

## Comorbidités, en %, par âge dans la population atteinte de 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.

# 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+++
- **Risque accru de diabète cortico-induit**

# Complications du diabète

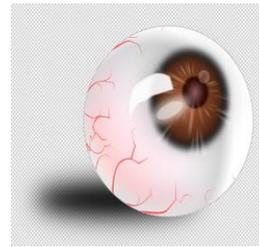
Chez le sujet âgé diabétique:

=> 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<sup>e</sup> cause d'insuffisance rénale++**  
DFG < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 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 compli-  
ance 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 compli-  
ance 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'hypoTA orthostatiques** spontanées ou iatrogène
- Arrêt préconisé des diurétiques, IEC, ARA2 en cas  
de situation de déshydratation; **risque d'insuffisance rénale.**



- **Hypertrophie ventriculaire : HVG**

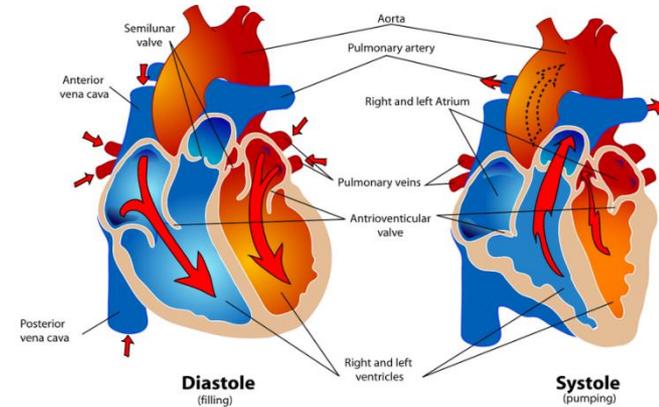
- Favorisant l'**insuffisance cardiaque à fonction systolique d'éjection conservée**.

- **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

- **Complications cérébrales;**

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

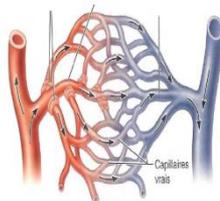
- **Complications rénales;**

- Néphroangiosclérose, pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale

- Complications oculaires:

- Rétinopathie hypertensive (HTA sévère)

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



# 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	<b>Dysfonction diastolique, maladie coronaire, HTA, association à une radiothérapie, cyclophosphamide, taxanes, trastuzumab</b>	Réduction des doses cumulatives, formes liposomales ou pegylées Choisir un autre protocole
Alkylants	Cyclophosphamide	<b>Dysfonction diastolique, Associé aux anthracyclines</b>	Posologie
Antimétabolites	5 FU	<b>Maladie coronaire</b>	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	<b>Associé aux anthracyclines, Dysfonction diastolique</b>	Traitement à distance des anthracyclines, IEC si modification transitoire de la FE
	Sunitinib SUTENT	Rein	<b>HTA Maladie coronaire</b>	Contrôle PA pour éviter dysfonction VG (inhibiteurs calciques++)
	Sorafenib NEXAVAR	Rein	<b>HTA Dysfonction diastolique</b>	Contrôle PA (inhibiteurs calciques++)
	Bevacizumab AVASTIN	Colorectal, bronche	<b>HTA</b>	Contrôle PA (inhibiteurs calciques++) Prévention de la thrombose veineuse
	Erlotinib TARCEVA	Bronche	<b>Maladie coronaire</b>	Eviter si maladie coronaire/ischémie
	Inhibiteurs du protéasome	Bortezomib VELCADE	Myelome	<b>HTA Dysfonction diastolique</b>

# 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<sup>ère</sup> 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/m<sup>2</sup> pour l'Adriamycine (550 pour l'AMM)
  - 900mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> d'adria ou 550 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>)
  - 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
<b>Alcaloïde (vincristine)</b>	30 – 40 %	Aigue: 4 semaines après le début du traitement	Cumulative (10 mg/m <sup>2</sup> )	Plusieurs mois Irréversible 66 à 75% cas
<b>Oxaliplatine</b>	60 – 80 %	Retardée, quelques mois après traitement	Cumulative (800 mg/m <sup>2</sup> )	Plusieurs mois et années Irréversible 20%
<b>Cisplatine</b>	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)
<b>Paclitaxel</b>	20 %	Aigue 24 à 72h après injection	Unitaire ou cumulative >250 mg/m <sup>2</sup>	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 intra-thécale
  - Dose cumulée
  - Neuropathie sous jacente (**diabète**, alcool)
  - Association de médicaments neurotoxiques

# Maladie d'Alzheimer et démences apparentées-MAAD

- Les MAAD; 4<sup>ème</sup> cause de décès en 2008 après les tumeurs, les pathologies cardiovasculaires et les accidents, *avec une progression de +71,8% depuis 2000.*

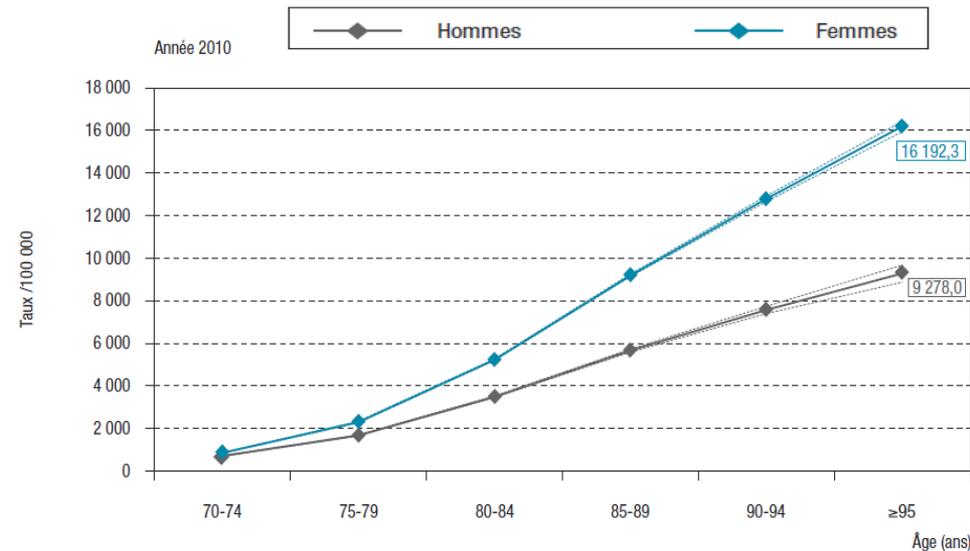
- Age médian de décès: 87 ans
- ALD 15: femmes 75%

(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,

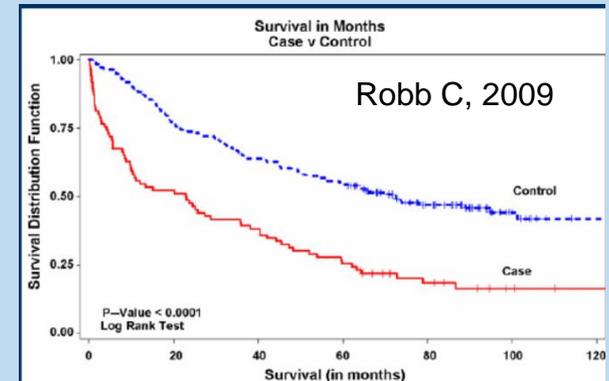


**30 à 50% des troubles cognitifs sont méconnus au moment du diagnostic de cancer.....**

# La démence: conséquences

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

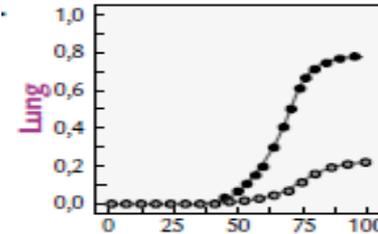
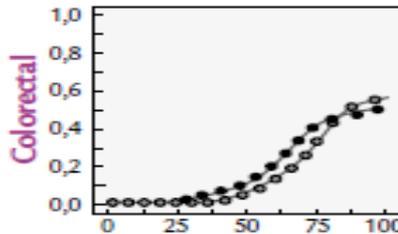
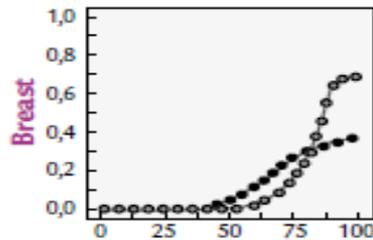
- Impact sur la survie
  - Si MMS < 24, survie réduite de 23 vs 76 mois /



- 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

# 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'iatrogénie.
- **Préconiser une surveillance spécifique.**

# Conclusion

