

Anti-angiogéniques et personne âgée: point de vue croisé de l'oncologue et du gériatre



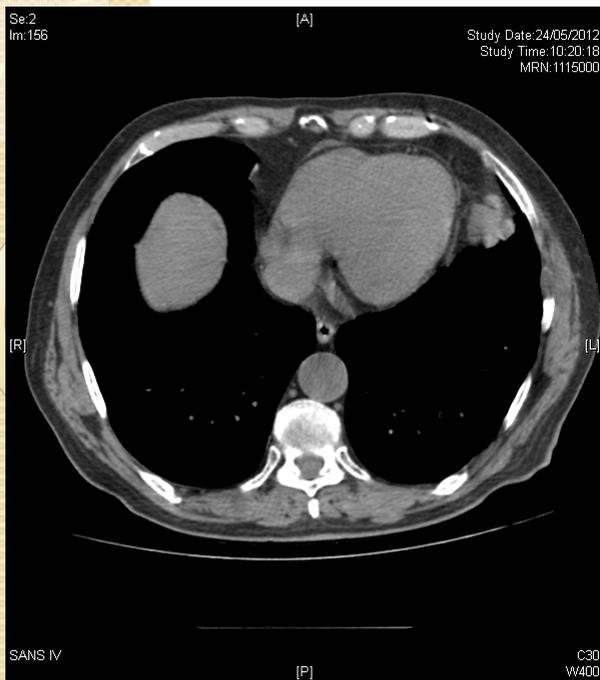
Catherine Terret - Gilles Albrand
UCOG Rhodanienne

Contexte oncologique

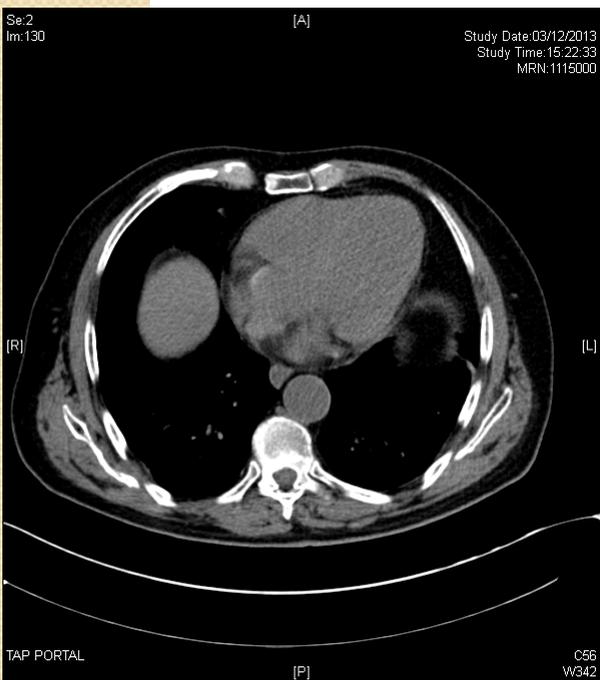
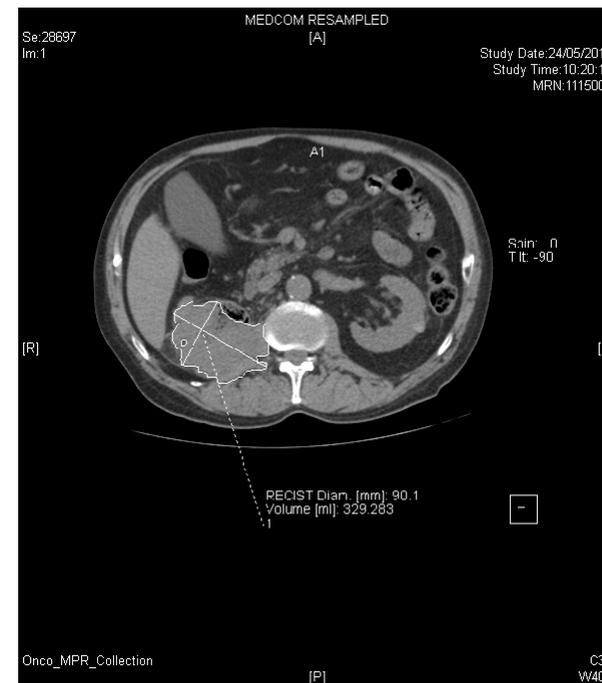
- Monsieur G, né en 1932
- HTA : Amlodipine 5 mg
- Août 2011 : Apparition d'un syndrome inflammatoire biologique
- Découverte fortuite d'une tumeur du rein droit (8 cm)
- Sept 2011 : néphrectomie droite élargie sous coelioscopie
- Pathologie: carcinome rénal à cellules claires de grade IV de Fürhmann, stade pT3bN0M0

Contexte oncologique (2)

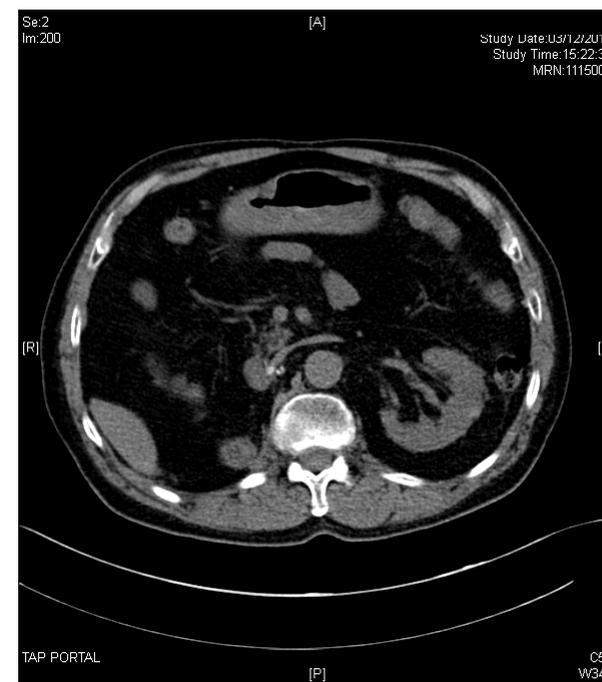
- Mai 2012 : récurrence locorégionale et pulmonaire
- SUTENT (sunitinib)
 - 37,5 mg/j ; 4 semaines /6
- Effets secondaires
 - diarrhées modérées, rash cutané, neutropénie modérée, asthénie
- Evaluation à 2 cycles: régression des lésions
- Evaluation à 12 cycles: maladie résiduelle stable



Mai 2012
 Nodule pulmonaire : 30 mm
 Loge néphrectomie : 90 mm



Décembre 2013
 Nodule pulmonaire : 0
 Infiltration loge
 néphrectomie < 10mm



Contexte Gériatrique : en cours de traitement

- **Situation Sociale**

- Compagne très présente, vit a proximité des lieux de soins, IDE

- **Syndromes gériatriques**

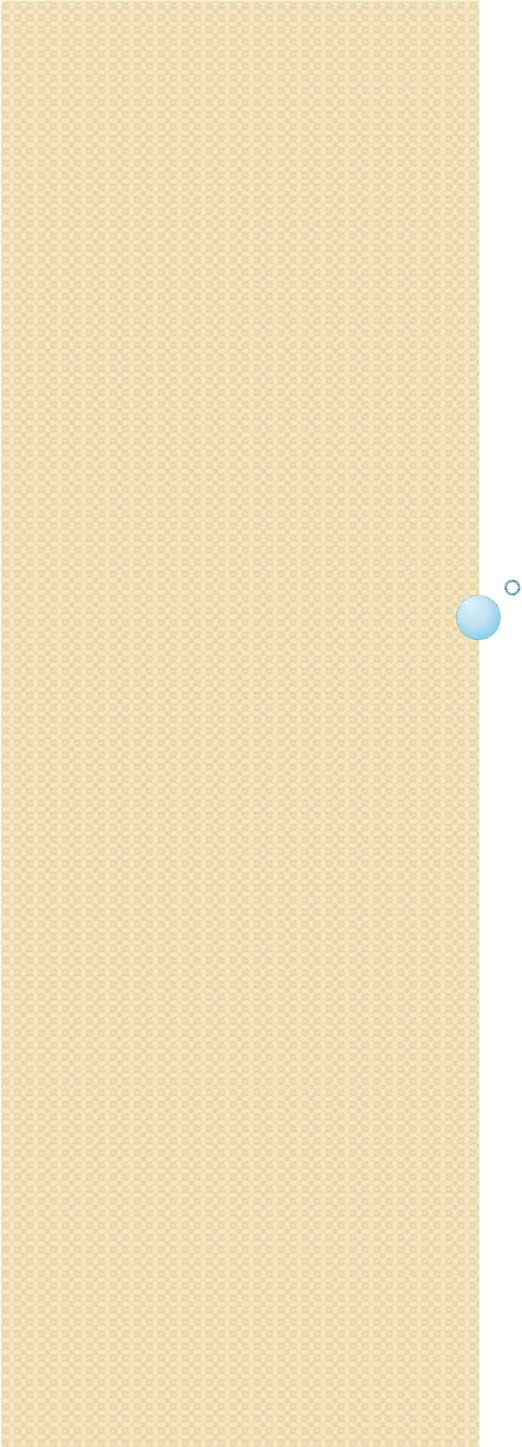
- Troubles sensoriels : Déficience visuelle sévère
- Démence de Type Alzheimer-Vasculaire : MMS à 15/30, BEC 96 = 53
 - Troubles connus avant 2011 et en aggravation depuis
- Carence vitaminique : vitamine B12 sous IPP et vitamine D
- Asthénie majeure rythmée par la prise du SUTENT.

- **Dépendance**

- Complète pour les I-ADL et quasi-complète pour les B-ADL. GIR 3

- **Comorbidités**

- Hypertension artérielle de stade 2 :
 - Sous Amlodipine 5 mg : MAPA moyenne à 159/84 mm de Hg, PAS \geq 160 très régulièrement sous surveillance à domicile.
 - Les seuils de PAS et PAD définissant une HTA par MAPA 24 h : 130/80 mmHg
- Insuffisance rénale :
 - Cockcroft & Gault : **36 ml/min**. MDRD : **42 ml/min**,
 - Pas de protéinurie : BU négative.



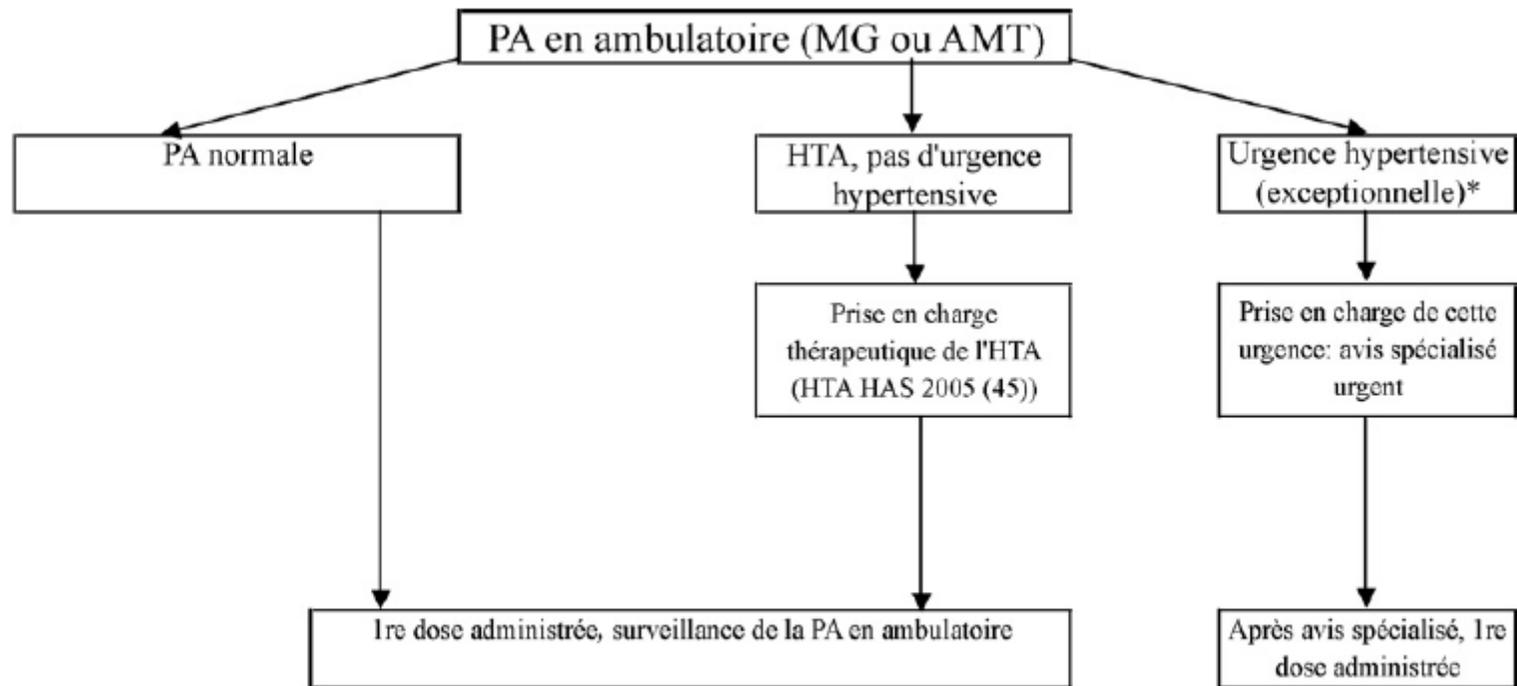
HYPERTENSION ARTERIELLE

HTA : Classification des effets secondaires en oncologie

National cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events

- Grade 1** Pré-hypertension : PA 120-139 mm Hg ou PAD 80-90 mm Hg
- Grade 2** Hypertension de stade 1: PAS 140-159 ou PAD 90-99
Indication d'une intervention médicale
Récidivante ou persistant ($\geq 24h$)
Augmentation symptomatique > 20 mm Hg de la diastolique ou $> 140/90$
chez un hypertendu antérieur
Indication d'une monothérapie
- Grade 3** Hypertension de stade 2 : PAS ≥ 160 ou PAD ≥ 100
Indication d'une intervention médicale
Indication de plus d'un traitement ou d'une thérapie plus intensive
- Grade 4** Complications mettant en jeu le pronostic vital
Hypertension maligne, déficit neurologique transitoire ou permanent, crise hypertensive)
Indication d'une intervention urgente
- Grade 5** Décès

Recommandations Françaises



AMT: auto-mesure tensionnelle
PA: pression artérielle
MG: médecin généraliste

HTA : Classification Européenne ESH 2007

Catégorie	PAS		PAD
Optimale	<120	et	<80
Normale	120-129	et/ou	80-84
Normale haute	130-139	et/ou	85-89
HTA grade 1	140-159	et/ou	90-99
HTA grade 2	160-179	et/ou	100-109
HTA grade 3	≥180	et/ou	≥110
HTA systolique isolée	≥140	et	<90

2007 ESH-ESC Guidelines J Hypertens 2007;25:1105-1187

HTA chez le sujet âgé

ESC - 2009

- Les méta-analyses confirment que **chez le sujet âgé, le traitement antihypertenseur est bénéfique.**
 - Le bénéfice relatif obtenu chez des patients de plus de 65 ans n'est pas inférieur à celui des patients plus jeunes.
- Chez les sujets âgés, malgré le manque de preuve, **le bon sens suggère que le traitement peut être commencé quand la PAS est > à 140 mm Hg.**

HTA chez le sujet âgé

ESC - 2009

- **Le choix des médicaments à utiliser ne doit donc pas être guidé par l'âge.**
 - Les diurétiques thiazidiques, les IEC, les antagonistes calciques, les ARA2 et les bêtabloquants peuvent être envisagés au moment de la mise en route du traitement et pour le traitement au long cours.
- **Etude HYVET: bénéfique du traitement antihypertenseur chez les plus de 80 ans.**
 - Les anti-HTA doivent être poursuivis ou initiés chez les 80 ans et plus, en commençant par une monothérapie et en ajoutant un deuxième médicament si besoin.
 - Les patients de l'étude étaient généralement en bonne condition physique,
 - **Il est difficile de dire dans quelle mesure ces données peuvent être extrapolées à des octogénaires plus fragiles.**
 - La décision de traiter doit donc être prise sur une base individuelle et les patients doivent toujours être surveillés prudemment pendant et après la phase de titration.

Gestion de l'HTA essentielle chez le sujet âgé

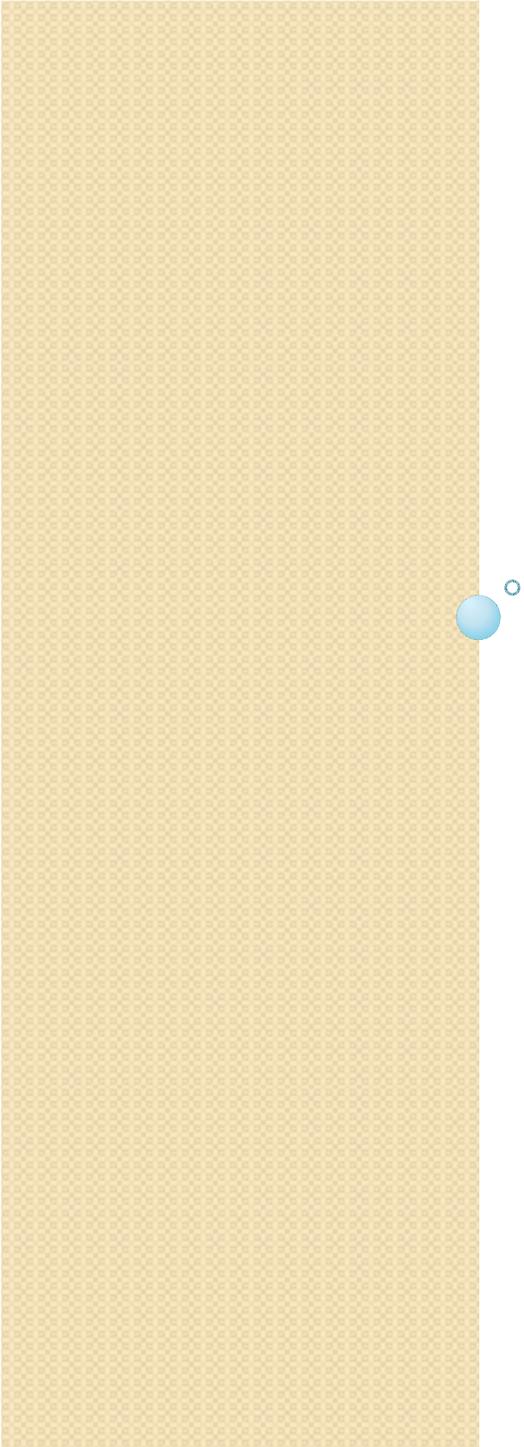
- **Mesure de la PA recommandations 2011 (www.sfhta.org)**
 - **Confirmation du diagnostic**
 - En ambulatoire +++ surtout chez la personne âgée
 - Pression au bras ou au poignet en auto-mesure /3 jours
 - Pression au bras en MAPA sur 24 heures
 - **Suivi de l'hypertendu traité**
 - Au cabinet médical (méthode utilisée pour le dépistage)
 - En ambulatoire, en cas d'effet "blouse blanche"
 - En ambulatoire, en cas d'hypertension non contrôlée

Gestion de l'HTA essentielle chez le sujet âgé

- Vérifier régulièrement la tolérance
 - clinique (**hypotension orthostatique**)
 - biologique (**créatinine, kaliémie, natrémie**).
- Certaines classes thérapeutiques, (diurétiques, IEC et ARA-II) **justifient une surveillance régulière de la fonction rénale** (créatinine sérique et DFG), **notamment en cas de prescription conjointe de médicaments à potentiel néphrotoxique.**
- Au-delà de 80 ans : < 3 antihypertenseurs et se contenter de la baisse tensionnelle obtenue avec ces médicaments.

Gestion de l'HTA essentielle chez le sujet âgé

- En dehors des cas particuliers, les classes thérapeutiques recommandées en première intention sont les inhibiteurs calciques de type dihydropyridine de longue durée d'action (grade A)
 - 1^{er} ligne : Calcibloqueurs
 - 2^{ème} ligne : Calcibloqueurs + IEC ou Calcibloqueurs + ARA II:
 - 3^{ème} ligne : Calcibloqueurs + IEC ou ARA II + Thiazidiques
- **Evaluation de la fonction cognitive recommandée chez l'hypertendu de plus de 75 ans au moyen d'une échelle MMSE**
 - en raison du risque de survenue de démence
 - afin d'évaluer le risque de mauvaise observance du traitement.
 - En cas de score < 24, adresser le patient à un spécialiste.



PROTEINURIE

Protéinurie : Classification des effets secondaires en oncologie

National cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events

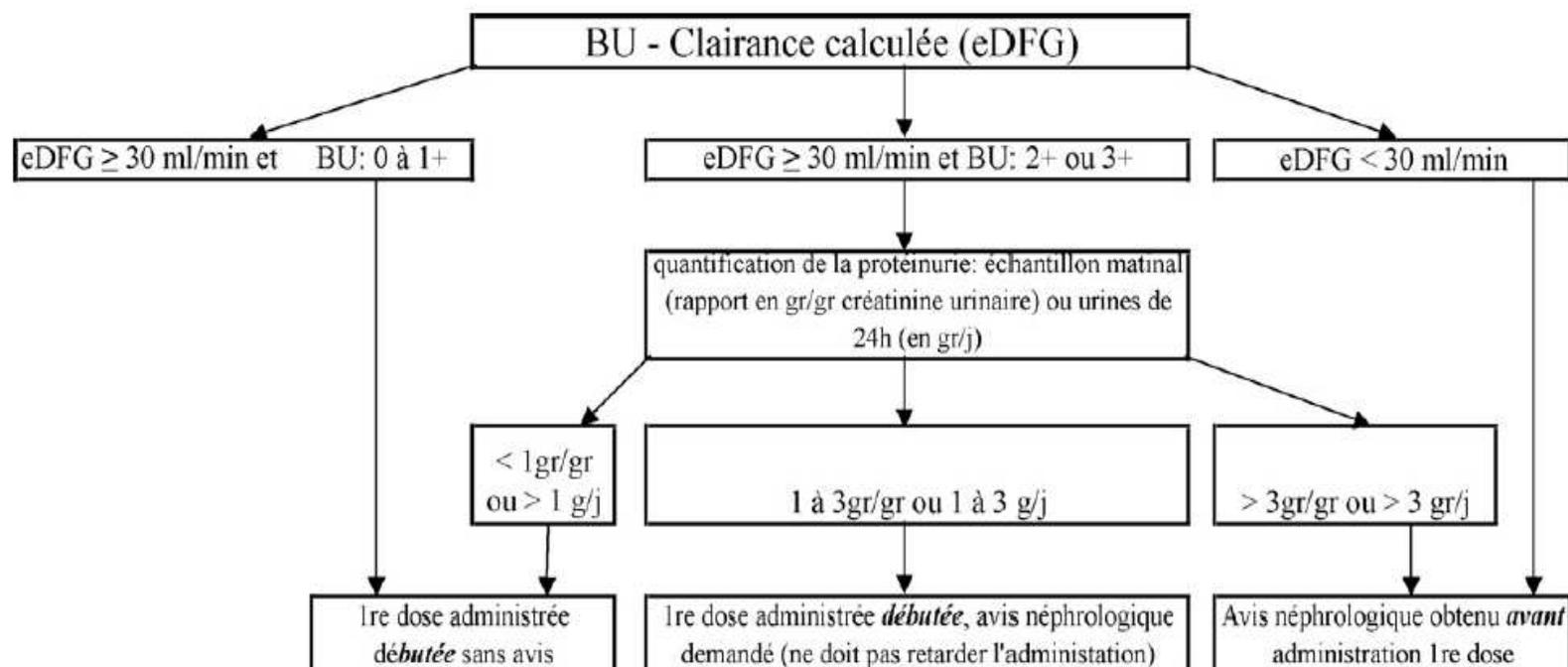
Grade 1 : 1+ ou protéines urinaires < 1,0 gr/24 h

Grade 2 : 2+ ou protéines urinaires 1,0-3,4 gr/24 h

Grade 3 : Protéines urinaires \geq 3,5 gr/24 h

- 
- La pharmacocinétique du SUTENT n'est pas modifiée pour une clairance de la créatinine > 30 ml/min
 - Pas d'adaptation de la posologie.
 - Pas de données pharmacocinétiques précises pour une clairance de la créatinine < 30 ml/min (stades 4 et 5)
 - Impossible de formuler des recommandations

Recommandations Françaises



eDFG: débit de filtration glomérulaire estimée (formule MDRD simplifiée plutôt que Cockcroft-Gault) (cf texte)

BU: bandelette urinaire

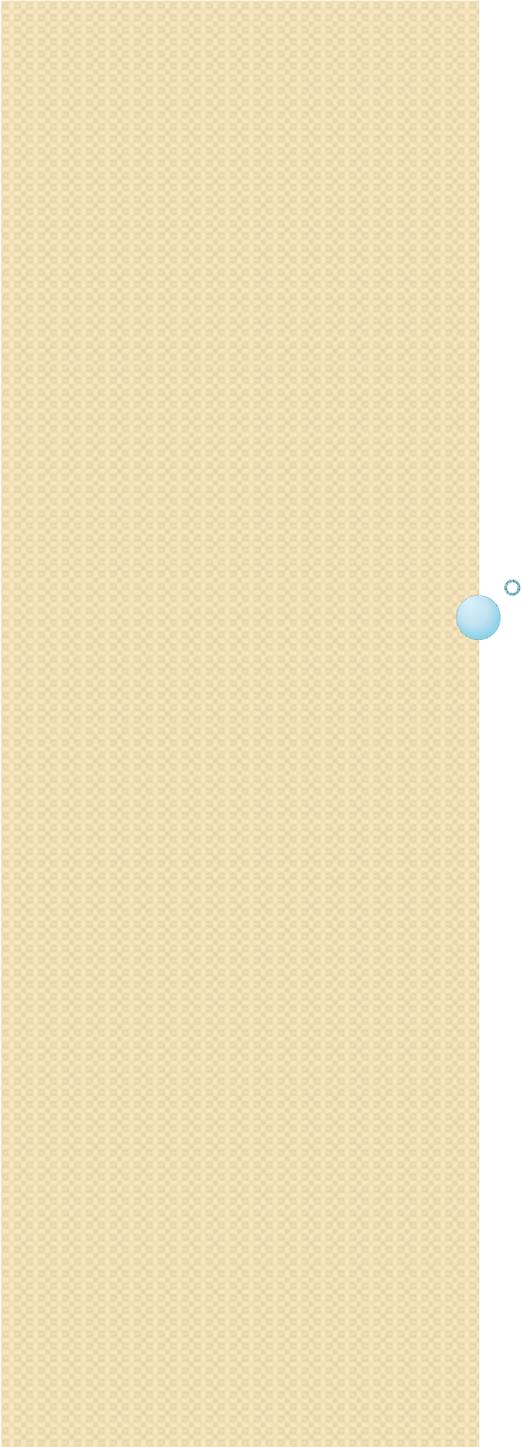
Âge en années, poids en kg, créatininémie en $\mu\text{mol/l}$:

eDFG (formule de Cockcroft et Gault) = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids}/\text{créatininémie}] \times K$

K = 1,23 pour les hommes et 1,04 pour les femmes

eDFG (formule du aMDRD) = $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge (ans)}^{-0,203}$ à multiplier par 0,742 chez la femme et par 1,212 chez le sujet à peau noire

Figure 4 Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie avant administration d'un traitement anti-angiogénique.



QUE RETENIR DE CE DOSSIER?

SUTENT et Sujet Agé

- **Les critères définissant le grade des toxicités (HTA) en oncologie sont inadéquats**
- **Ils ne reposent pas sur les recommandations internationales de diagnostic et de prise en charge de l'HTA.**



HTA

- Surveillance stricte de l'HTA
 - Nécessité d'utiliser les bons outils de mesure
 - Connaitre les caractéristiques du traitement chez le SA
 - Intervenir
 - Rôle possible de l'oncologue
 - Rôle probable du gériatre ou du cardiologue

Protéinurie

- Pas de spécificité chez le SA
 - Dépistage avant et pendant le traitement par la BU
 - Si BU positive, dosage
 - Intervention néphrologique souvent nécessaire
- Mais
 - eDFG par MDRD non validée chez le SA
 - Désaccord entre néphrologue et gériatre.



Démence

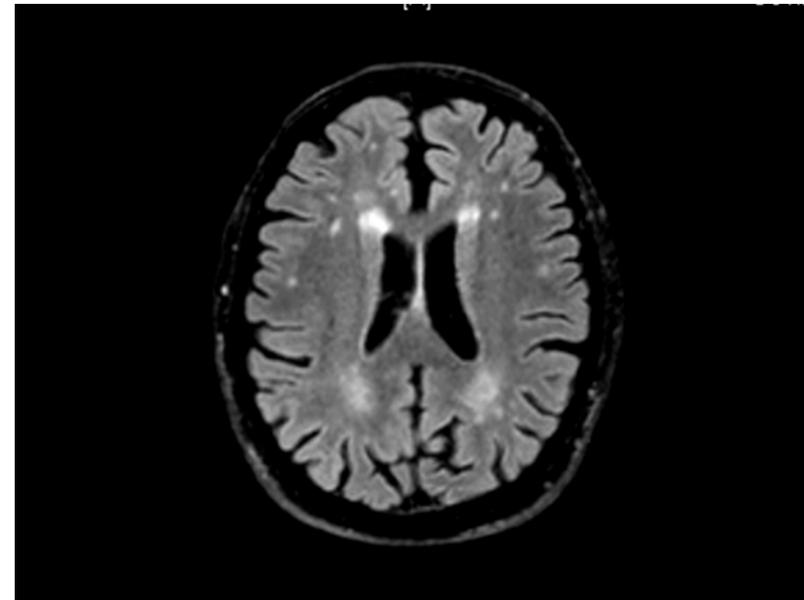
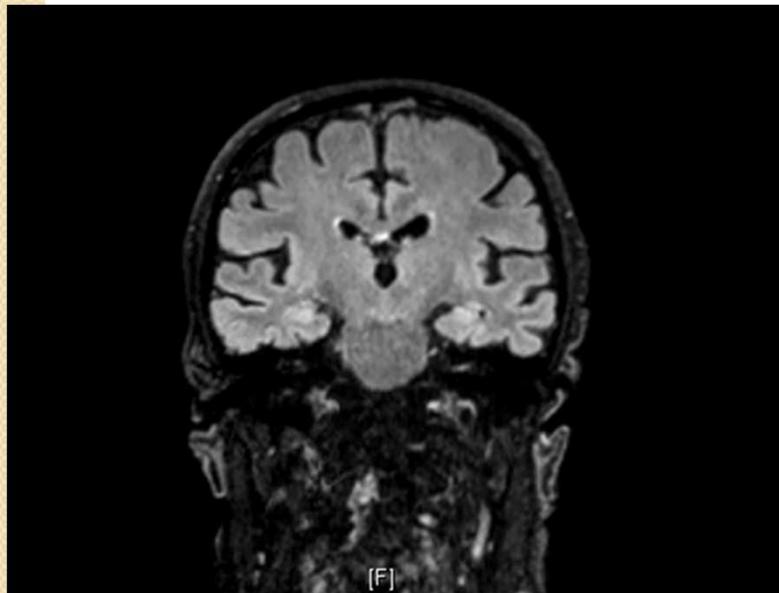
- Dépistage si HTA préalable
 - Diagnostic
 - Observance du traitement
 - Des cas de leucoencéphalopathie postérieure réversible associée à une HTA sévère ont été décrits.

Leucoarïose et lésions d'allure vasculaires avec une lacune lenticulaire gauche.

Pas de séquelle d'AVC territorial ou hémorragique.

Atrophie corticale prédominant des les régions postérieures pariétales sans atteinte hippocampique significative.

Pas de complication hémorragique patente.



Asthénie

Fréquence	Effets indésirables	Tout grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Très fréquent	Fatigue/Asthénie	649 (62,6 %)	143 (13,8 %)	3 (0,3 %)

- Chez notre patient dément, l'asthénie est source d'une aggravation de son niveau de dépendance avec une rythmicité liée à la prise de SUTENT

Conclusions

- Dualité entre efficacité et effets secondaires
 - Efficacité notable du SUTENT
 - MAIS
 - HTA
 - Toutefois parfaitement contrôlable
 - Démence à composante vasculaire avec aggravation
 - Asthénie intensifiant la dépendance
 - Rôle de l'épouse dans le processus décisionnel.