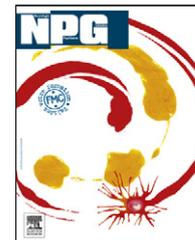




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



DOSSIER : ONCOGÉRIATRIE

Spécificités et recommandations concernant la chimiothérapie chez le sujet âgé : toxicité rénale et cardiaque

Specificities and recommendations regarding chemotherapy in elderly patients: Renal and cardiac toxicity

H. Vincent^{a,*}, P. Caillet^c, S. Culine^d, E. Paillaud^{c,e}

^a Unité d'oncogériatrie, hôpital Paul-Brousse, 14, boulevard Paul-Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif, France

^b Service médical HAD, AP-HP, 14, rue Vésale, 75005 Paris, France

^c Unité pilote de coordination en oncogériatrie (UPCOG) Mondor-Chenevier, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

^d Service d'oncologie, hôpital Saint-Louis, 40, rue Bichat, 75010 Paris, France

^e Département de médecine interne et gériatrie, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

Disponible sur Internet le 12 août 2011

MOTS CLÉS

Personnes âgées ;
Cancer ;
Chimiothérapie ;
Toxicité rénale ;
Toxicité cardiaque

Résumé Le vieillissement démographique et l'augmentation de l'incidence du cancer avec l'âge sont à l'origine d'une forte augmentation du nombre de personnes âgées atteintes de cancer dans les pays industrialisés. Les malades âgés sont potentiellement vulnérables aux effets toxiques des traitements du fait de la diminution des réserves fonctionnelles des différents organes avec l'âge, des comorbidités et de la polymédication. Il existe peu de données sur la tolérance des traitements anticancéreux chez les personnes âgées car elles sont fréquemment exclues des études. Nous proposons dans cet article une revue de la littérature sur les recommandations existantes pour la prévention de la toxicité rénale et cardiaque des chimiothérapies chez les personnes âgées.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Elderly;
Cancer;

Summary The number of old people in industrialized countries is growing. Ageing is associated with an increased incidence of cancer and a progressive decline in the functional reserve of many organ systems. Comorbidity and polymedication can also affect cancer treatment. As old people are often excluded from clinical studies, there is a lack of data about

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : helene.vincent@pbr.aphp.fr, helene.vincent@had.aphp.fr (H. Vincent).

Chemotherapy;
Renal toxicity;
Cardiac toxicity

the tolerability of chemotherapy. This article aims to review the currently available recommendations about prevention of renal and cardiac toxicity in elderly cancer patients that are going through chemotherapy.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Depuis les années 1950, il existe une forte augmentation de l'espérance de vie dans les pays industrialisés : en 2007, l'espérance de vie à la naissance était de 77,6 ans pour les hommes et de 84,5 ans pour les femmes en France [1]. Ce vieillissement démographique est à l'origine d'une augmentation du nombre total de cancers car l'incidence de la maladie augmente fortement avec l'âge. La mortalité spécifique par cancer des sujets âgés reste élevée pour plusieurs raisons :

- le diagnostic est fréquemment fait à un stade plus avancé que chez les personnes plus jeunes (consultation tardive, arrêt du dépistage de certains cancers [sein, colorectal] dans des tranches d'âge où l'incidence demeure très élevée) [1] ;
- les personnes âgées sont vulnérables en raison de la baisse des réserves fonctionnelles des différents organes, de l'existence fréquente de comorbidités et d'une polymédication interférant avec les thérapeutiques du cancer [2].

La réalisation d'une évaluation gériatologique préthérapeutique est indispensable afin de repérer les facteurs de risque de toxicité rénale et cardiaque, d'apprécier les vulnérabilités de la personne âgée et de proposer des soins de support adaptés. Les principales modifications physiologiques liées à l'âge doivent être connues et prises en compte, de même que les toxicités des anticancéreux utilisés. Par ailleurs, il existe encore trop peu de données disponibles pour la population âgée alors que c'est celle qui a la plus forte incidence de cancer. Il est donc essentiel de réaliser des études chez les personnes âgées atteintes de cancer. Cet article fait une revue de la littérature consacrée aux recommandations existantes pour prévenir la toxicité rénale et cardiaque des cytotoxiques chez les personnes âgées.

Principales modifications physiologiques liées à l'âge

Modifications pharmacocinétiques

Les modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement (Tableau 1) qui ont le plus d'impact clinique concernent la distribution et l'élimination des médicaments. Le volume de distribution (Vd) des médicaments dépend de la composition corporelle, de la concentration des protéines plasmatiques et du taux d'hémoglobine. Or, la masse grasse peut doubler chez la personne âgée, et l'anémie et la dénutrition sont des pathologies très fréquentes chez les patients âgés [3,4].

L'anémie majore la toxicité des médicaments qui se lient à l'hémoglobine (anthracyclines, taxanes, épiphyllotoxines) [5]. La dénutrition entraîne une augmentation de la fraction libre des médicaments fortement liés à l'albumine (doxorubicine, méthotrexate, dérivés du platine, taxanes) et augmente le risque de toxicité [6].

L'altération de la filtration glomérulaire avec l'âge est responsable de l'accumulation des médicaments à élimination rénale et comporte un risque important de toxicité [7].

Modifications pharmacodynamiques

Les modifications pharmacodynamiques sont liées à la baisse des réserves fonctionnelles qui accroît le risque de complications :

- diminution des possibilités de réparation de l'ADN, à l'origine d'une toxicité prolongée, voire irréversible (toxicité neurologique) [4,5] ;
- diminution de la réserve en cellules souches gênant la réparation des tissus à renouvellement rapide (toxicité hématologique et cutanéomuqueuse accrue) [4,5].

Toxicité rénale

Prévalence de l'insuffisance rénale

La prévalence de l'insuffisance rénale chez les patients cancéreux est très élevée. L'étude IRMA (Insuffisance rénale et médicaments anticancéreux), portant sur 4684 patients atteints d'une tumeur solide, dont la moyenne d'âge était 58,1 ans (18–95 ans), provenant de 15 services d'oncologie en France métropolitaine, a trouvé une insuffisance rénale chez plus de 50% des patients (57,4% des patients par la formule de Cockcroft-Gault [CG] et 52,9% par la formule MDRD abrégée [aMDRD¹]) [10]. Dans cette étude, l'insuffisance rénale était définie par une clairance de la créatinine inférieure à 90 mL/min (CG) et inférieure à 90 mL/mn/1,73 m² (aMDRD), selon les recommandations internationales du Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI²). Un pourcentage de 18,5 des patients

¹ aMDRD: abbreviated Modification of Diet in Renal Disease.

² National kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(suppl. 1):S1–S266. Stades de l'insuffisance rénale ; stade 1: DFG \geq 90 mL/mn/1,73 m² (maladies rénales chroniques avec DFG normal) ; stade 2: DFG compris entre 60 et 89 mL/mn/1,73 m² ; stade 3: DFG compris entre 30 et 59 mL/mn/1,73 m² ; stade 4: DFG compris entre 15 et 29 mL/mn/1,73 m² ; stade 5: DFG < 15 mL/mn/1,73 m². (DFG: débit de filtration glomérulaire).

Tableau 1 Principales modifications pharmacocinétiques liées à l'âge.

	Absorption	Distribution	Métabolisme	Excrétion
Description	↓ mobilité gastro-intestinale [8] ↓ vascularisation splanchnique [3] ↓ sécrétions gastriques [8]	↓ masse maigre ↓ eau corporelle ↑ masse grasse [9]	↓ flux sanguin hépatique (0,6 % par an) [8] ↓ masse hépatique ↓ activité cytochrome P450 (30 %) [8]	↓ filtration glomérulaire (1 mL/an à partir de 40 ans) [3]
Conséquences	↓ absorption médicaments per os [3]	modification du Vd des médicaments ↓ Vd médicaments hydrosolubles ↑ Vd médicaments liposolubles [5]	toxicité accrue des médicaments à métabolisme hépatique Risque accru d'interactions médicamenteuses [8]	réduction de l'excrétion des médicaments à élimination rénale, toxicité accrue [7]

Vd : volume de distribution.

avaient une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 mL/mn et 1,3 % une clairance inférieure à 30 mL/mn selon CG. Avec la formule aMDRD, il y avait 11,1 % de patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 mL/mn et 0,92 % de patients avec une clairance inférieure à 30 mL/mn.

Malgré la forte prévalence de patients cancéreux atteints d'insuffisance rénale, 80 % d'entre eux reçoivent des drogues potentiellement néphrotoxiques [11].

Prévalence de l'insuffisance rénale chez le sujet âgé

L'altération de la fonction rénale est également très fréquente chez la personne âgée. En effet, la fonction rénale décroît physiologiquement avec l'âge. À partir de 40 ans, la filtration glomérulaire décroît d'environ 1 mL/min par année, ce qui fait qu'à 70 ans, elle peut avoir diminué de 40 % [12]. La polymédication des personnes âgées accroît, par ailleurs, le risque de néphrotoxicité [7]. Dans l'étude IRMA, il y avait 1553 patients de plus de 65 ans. L'analyse de ce sous-groupe, dont la moyenne d'âge était 72,2 ans (65–95), montrait que 65,2 % de ces patients avaient une clairance de la créatinine inférieure à 90 mL/mn/1,73 m², 19,5 % une clairance inférieure à 60 mL/mn/1,73 m² et 1,8 % une clairance inférieure à 30 mL/mn/1,73 m² [13]. Dans cette population, la clairance de la créatinine était estimée par la formule aMDRD, jugée plus précise que la CG. Parmi les patients de plus de 75 ans, 74,3 % avaient une clairance de la créatinine inférieure à 90 mL/mn/1,73 m², 28 % une clairance inférieure à 60 mL/mn/1,73 m² et 5,4 % une clairance inférieure à 30 mL/mn/1,73 m² [13].

L'altération de la fonction rénale peut contre-indiquer une chimiothérapie de façon temporaire ou définitive ou nécessiter des adaptations de doses. La réduction du débit de filtration glomérulaire (< 50 mL/mn) est, par ailleurs, associée à un risque accru de neutropénie fébrile [14] et,

d'une façon générale, à l'augmentation de la toxicité globale [15].

Évaluation de la fonction rénale

L'évaluation de la fonction rénale est difficile chez la personne âgée : le dosage de la créatinine plasmatique ne permet pas d'évaluer correctement la fonction rénale en raison de la perte musculaire liée à l'âge. L'existence d'une incontinence ou d'altération cognitive rend la mesure de la clairance de la créatinine difficile [16]. Les méthodes de référence, qui mesurent la clairance rénale d'un marqueur endogène (inuline) ou exogène (traceurs isotopiques ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA), spécifique de la filtration glomérulaire, sont difficilement réalisables en pratique courante [12]. Le dosage de la cystatine C est intéressant car son taux est bien corrélé au débit de filtration glomérulaire mesuré par une méthode de référence, y compris chez les sujets âgés [17]. La cystatine C est un polypeptide non glycosylé, dont le taux plasmatique ne semble pas influencé par d'autre facteur que l'insuffisance rénale [17].

Les formules les plus utilisées pour évaluer le débit de filtration glomérulaire (formule de Cockcroft-Gault et MDRD abrégée) ont toutes deux des limitations (elles sont prises en défaut chez 30 % des patients environ) [7, 12] et les résultats des études sont parfois contradictoires. Pour certains auteurs, l'aMDRD fournit des résultats plus précis et plus justes que la formule de Cockcroft-Gault chez la personne âgée [13, 18]. Pour d'autres, au contraire, la formule de Cockcroft-Gault serait plus adaptée chez les patients âgés hospitalisés [16].

La SIOG (International Society of Geriatric Oncology) a publié des recommandations pour l'évaluation de la fonction rénale chez les personnes âgées cancéreuses [7, 12] :

- avant toute prescription de médicament chez la personne âgée atteinte de cancer, il est recommandé d'évaluer et d'optimiser l'état d'hydratation et d'évaluer la fonction rénale pour adapter les doses s'il y a lieu ;

- la formule aMDRD est recommandée car elle serait plus précise chez la personne âgée. La formule de Cockcroft-Gault, plus facile d'utilisation que l'aMDRD, peut être conseillée chez les moins de 65 ans ;
- en cas d'obésité ou de cachexie, de valeur extrême (très haute ou très basse) de la créatinine, de paraplégie ou de tétraplégie [11], il est recommandé d'avoir recours à des méthodes d'évaluation directe telle que la clairance de l'inuline ;
- l'estimation de la fonction rénale doit être faite avant chaque cure ou chaque administration de cytotoxique [11] ;
- l'adaptation de posologie des médicaments doit être faite à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault (il n'est pas envisageable de refaire des essais avec des drogues à élimination rénale pour publier de nouvelles recommandations avec l'aMDRD) [18].

Prévention de la toxicité rénale des anticancéreux

Des recommandations adaptées à la personne âgée ont été publiées par la SIOG [7,12]. Les mesures générales sont identiques à celles de l'adulte :

- vérification de l'état d'hydratation avant le traitement ;
- évaluation des comorbidités susceptibles d'avoir un impact sur la fonction rénale [11] ;
- prévention des complications digestives (antiémétiques) ;
- réduction de la posologie des médicaments à élimination rénale dès que la clairance est inférieure à 60 mL/mn ;
- pour chaque classe de cytotoxique, choix des médicaments les moins susceptibles d'être affectés par l'altération de la fonction rénale ;
- pour chaque classe de cytotoxique, choix des drogues les moins néphrotoxiques ou des drogues pour lesquelles il existe des mesures appropriées de prévention de la toxicité rénale ;
- suppression de médicaments néphrotoxiques associés (aminosides, AINS, biphosphonates) ;
- surveillance de la diurèse et de la pression artérielle ;
- contrôle biologique à distance en cas de traitement ambulatoire.

Mesures spécifiques en fonction des agents anticancéreux

Les recommandations adaptées à la personne âgée, publiées par la SIOG, sont présentées dans le **Tableau 2** [7]. On peut les résumer de la façon suivante : l'altération de la fonction rénale, très fréquente chez la personne âgée, la rend plus vulnérable à la toxicité rénale des anticancéreux ; les comorbidités fréquentes et la polymédication majorent le risque de toxicité rénale ; l'évaluation de la fonction rénale et l'adaptation de posologie des anticancéreux, médicaments à index thérapeutique souvent étroit, sont donc indispensables pour améliorer la tolérance, rénale et extra-rénale, des médicaments. Actuellement, cette évaluation demeure difficile et les études doivent être poursuivies pour préciser la méthode la plus appropriée.

Toxicité cardiaque

Prévalence des affections cardiovasculaires chez le sujet âgé

Les affections cardiovasculaires touchent 75 % des plus de 75 ans et parmi celles-ci l'hypertension artérielle est la plus fréquente (45 %) [19]. Elles sont à l'origine de 20 % des hospitalisations et de 40 % des causes de décès. Le cancer est la première cause de mortalité dans la tranche d'âge 65 à 75 ans [20] mais, après 75 ans, la mortalité cardiovasculaire augmente, en particulier, chez les femmes et représente la première cause de mortalité [19].

Vulnérabilité cardiovasculaire du sujet âgé

Les principales modifications du système cardiovasculaire liées à l'âge sont résumées dans le **Tableau 3**.

L'augmentation de la rigidité artérielle entraîne une augmentation de la pression artérielle systolique. Le cœur s'adapte à cette surcharge mécanique en s'hypertrophiant [19].

La fibrose et l'hypertrophie myocardique entraînent des troubles du remplissage ventriculaire gauche, ce qui explique la fréquence de l'insuffisance cardiaque diastolique³ chez la personne âgée. La fibrose myocardique et le vieillissement du tissu de conduction sont à l'origine de troubles du rythme et de la conduction [19].

Toxicité cardiaque des agents anticancéreux

La toxicité cardiaque des agents anticancéreux s'ajoute à la vulnérabilité cardiaque liée à l'âge et aux éventuelles maladies cardiovasculaires préexistantes du patient âgé. Elle se manifeste par des troubles du rythme, des troubles de la conduction, des troubles de la régulation tensionnelle, des péricardites, des cardiopathies ischémiques, des insuffisances cardiaques [23,24] et parfois par la survenue d'une HTAP (Docetaxel) [14]. Les médicaments les plus concernés sont les anthracyclines mais de nombreuses autres molécules peuvent être en cause. Le **Tableau 4** résume les principales toxicités cardiaques des anticancéreux.

Évaluation de la fonction cardiaque

L'échographie doppler cardiaque est l'examen le plus performant pour évaluer la fonction cardiaque. Il permet une évaluation plus fiable et plus complète que la méthode isotopique [14]. C'est la méthode de choix pour affirmer le diagnostic d'insuffisance cardiaque diastolique, particulièrement fréquente chez la personne âgée. La fonction diastolique est aussi la première à être modifiée en cas de toxicité cardiaque des anthracyclines [23]. L'examen recherche un remodelage ou une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique et une dilatation de l'oreillette

³ L'insuffisance cardiaque diastolique (ou insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée) est définie par l'association de symptômes et/ou signes cliniques d'insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection supérieure ou égale à 50 ± 5 % [21].

Tableau 2 Cytotoxiques pour lesquels il existe des recommandations d'adaptation de posologie chez les patients âgés cancéreux en cas d'insuffisance rénale.

Clairance de la créatinine	90–60 mL/mn	60–30 mL/mn	30–15 mL/mn	< 15 mL/mn ou hémodialyse
Cisplatine	50 à 120 mg/m ² toutes les 3 à 6 semaines	NR. Si inévitable 25 à 60 mg/m ² toutes les 3 à 6 semaines	NR. Si inévitable 25 à 60 mg/m ² toutes les 3 à 6 semaines	NR. Si inévitable 25 mg/m ²
Carboplatine	La dose totale de Carboplatine à administrer doit être calculée à l'aide de la formule de Calvert ^a ou de la formule de Chatelut ^b [10].			
Oxaliplatine	85 à 100 mg/m ² toutes les 2 semaines ou 130 mg/m ² toutes les 3 semaines	85 à 100 mg/m ² toutes les 2 semaines ou 130 mg/m ² toutes les 3 semaines	85 à 100 mg/m ² toutes les 2 semaines ou 130 mg/m ² toutes les 3 semaines	CI
Fludarabine	IV 25 mg/m ² /j	IV 20 mg/m ² /j	IV 15 mg/m ² /j	IV 15 mg/m ² /j
Méthotrexate	PO 15 à 30 mg/m ² IM IV SC 30 à 50 mg/m ²	PO 12 à 24 mg/m ² IM IV SC 24 à 40 mg/m ²	PO 7,5 à 24 mg/m ² IM IV SC 15 à 25 mg/m ²	CI
Capecitabine	1250 mg/m ² /12h	950 mg/m ² /12h	CI	CI
Cytarabine haute dose	2 à 3 g/m ² /12h	1 à 2 g/m ² /12h	1 g/m ² /12h ou 24h	1 g/m ² /24h
Pemetrexed	500 mg/m ²	60–45 mL/mn : 500 mg/m ²	< 45 mL/mn : CI	
Etoposide	PO : 80 à 300 mg/m ² /j (3–5j) puis 50 à 100 mg/m ² /j IV : 50 à 150 mg/m ² /j (1–3j) haute dose : 40 à 50 mg/kg	PO : 60 à 225 mg/m ² /j (3–5j) puis 37,5 à 75 mg/m ² /j IV : 37,5 à 112,5 mg/m ² /j (1–3j) haute dose : 30 à 45 mg/kg	PO : 60 à 225 mg/m ² /j (3–5j) puis 37,5 à 75 mg/m ² /j IV : 37,5 à 112,5 mg/m ² /j (1–3j) haute dose : 30–à 45 mg/kg	PO : 40 à 150 mg/m ² /j (3–5j) puis 25 à 50 mg/m ² /j IV : 25 à 75 mg/m ² /j (1–3j) haute dose : 20 à 30 mg/kg
Topotecan	1,5 mg/m ² /j	60–40 mL/mn : 1,5 mg/m ² /j	39–20 mL/mn : 0,75 mg/m ² /j	< 20 mL/mn non disponible
Melphalan	PO MM 0,15 à 0,25 mg/kg/j (4–7j) cancer ovaire : 0,2 mg/kg/j (5j) cancer du sein : 0,15 mg/kg/j (4–6j) IV : 100 à 200 mg/m ² (2–3j)	PO MM 0,11 à 0,19 mg/kg/j (4–7j) cancer ovaire : 0,15 mg/kg/j (5j) cancer du sein : 0,11 mg/kg/j (4–6j) IV : 75 à 150 mg/m ² (2–3j)	PO MM 0,11 à 0,19 mg/kg/j (4–7j) cancer ovaire : 0,15 mg/kg/j (5j) cancer du sein : 0,11 mg/kg/j (4–6j) IV : 75 à 150 mg/m ² (2–3j)	PO MM 0,075 à 0,125 mg/kg/j (4–7j) cancer ovaire : 0,1 mg/kg/j (5j) cancer du sein : 0,075 mg/kg/j (4–6j) IV : 20 à 100 mg/m ² (2–3j)

(reproduit avec l'autorisation de l'auteur, Matti Aapro [7]).

NR : non recommandé ; MM : myélome multiple ; CI : contre-indiqué ; IV : intraveineux ; PO : per os ; IM : intramusculaire ; SC : sous-cutané.

^a Formule de Calvert : dose (mg) = AUC cible × (DFG + 25) (DFG estimé par la formule de Cockcroft-Gault).

^b Formule de Chatelut : dose (mg) = AUC cible × (0,134 × poids + 218 × poids × 1 – 0,00457 × âge) × (1 – 0,314 × sexe) / Scr. (sexe = 0 pour les hommes, 1 pour les femmes). Scr = créatininémie en μmol/L.

gauche, qui sont évocateurs d'une altération de la fonction diastolique. Le doppler mitral confirme l'existence d'une augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche et de la pression artérielle pulmonaire [21,25]. Quarante à 50% des sujets âgés ont une fraction d'éjection du

ventricule gauche (FEVG) supérieure à 50% et une insuffisance cardiaque diastolique [28].

Les autres méthodes d'évaluation comportent :

- la recherche des facteurs de risque et des antécédents ;
- l'ECG ;

Tableau 3 Principales modifications du système cardiovasculaire liées à l'âge.

	Vaisseaux	Myocarde
Description	↓ fibres d'élastine ↑ fibres de collagène [19]	↓ myocytes fibreuse myocardique [19]
Conséquences	↑ rigidité artérielle ↑ PA systolique → hypertrophie myocardique [19]	altération compli- ance ralentissement remplissage ventriculaire [19] troubles du rythme et de la conduction [22]
PA : pression artérielle.		

- l'échocardiographie de stress (particulièrement utile chez les personnes âgées chez lesquelles on suspecte une ischémie myocardique et qui sont incapables de fournir un effort de marche rapide) [22];
- les dosages de troponine et des peptides natriurétiques de type B : BNP (Brain Natriuretic Peptide) et NT-pro BNP (N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide), qui témoignent d'une agression myocardique. Le NT-pro BNP est particu-

Tableau 4 Principales toxicités cardiaques des médicaments anticancéreux.

Molécules	Toxicité immédiate	Toxicité retardée	Commentaires
Anthracyclines	30 % : anomalies ECG, troubles du rythme et de la conduction [23,26]	de 5 à 26 % : insuffisance cardiaque congestive (ICC) [24]	Toxicité dose dépendante La toxicité peut survenir des années après la fin du traitement
Trastuzumab	1 à 5 % : arythmie, péricardite [23]	4 à 50 % : ICC [23]	Favorisée par l'association aux anthracyclines et au Paclitaxel
5-Fluoro uracile Capecitabine	1,5 à 18 % [23,27] : ischémie myocardique, spasmes coronariens, arythmie, hypotension réfractaire ou intolérante au remplissage		Survient dès les premiers cycles ; au plus tard dans les 72 h après la fin de la perfusion
Paclitaxel	0,5 % [23] : arythmie, troubles de la conduction, ischémie	7,7 à 18 % [23] ICC	Favorisée par l'association aux anthracyclines
Docetaxel	1,7 à 4 % [23] arythmie, hypotension	HTAP [14]	Risque d'HTAP après le 9 ^e cycle d'administration.
Cyclophosphamide	7 à 25 % [23] : myocardite, péricardite, ICC	hémorragie pan-tunique (péricarde, endocarde) mort subite	Survient en cas d'exposition à de fortes doses (> 120 mg/kg)
Ifosfamide	15 % [23] : myocardite, ICC		Survient en cas d'exposition à de fortes doses
Bevacizumab	trouble de la régulation de la PA [22]		HTA dose dépendante
Vinorelbine	spasme coronarien [14]		
ICC : insuffisance cardiaque congestive ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; PA : pression artérielle.			

lièrement intéressant car ses résultats sont comparables chez un même patient, d'un laboratoire à l'autre, à l'inverse du BNP, dont les valeurs dépendent de la technique utilisée [29]. Le seuil au-delà duquel est évoquée une insuffisance cardiaque dépend de l'âge : il est supérieur à 450 pg/mL chez les moins de 50 ans, supérieur à 900 pg/mL de 50 à 75 ans et supérieur à 1800 pg/mL chez les plus de 75 ans [29]. Il n'existe pas encore de consensus pour l'utilisation de ces marqueurs dans l'évaluation de la cardiotoxicité des chimiothérapies mais certaines études suggèrent l'intérêt des dosages répétés pour la détection précoce des dysfonctions cardiaques induites par la chimiothérapie. L'étude de Sandri et al. [30], portant sur 52 patients traités par chimiothérapie pour des cancers agressifs, chez lesquels le NT-pro BNP était prélevé avant la chimiothérapie, à la fin de l'administration de celle-ci et 12, 24, 36 et 72 heures après, a, en effet, montré que seuls les patients gardant des valeurs élevées de NT-pro BNP 72 heures après l'administration de la chimiothérapie développaient des anomalies cardiaques dans les douze mois du suivi.

Prévention de la cardiotoxicité des médicaments anticancéreux

Mesures préventives générales

Les mesures préventives générales de la cardiotoxicité des agents anticancéreux sont identiques chez l'adulte et chez la personne âgée :

- évaluation préthérapeutique (recherche des facteurs de risque et réalisation d'une échographie cardiaque) [22] ;
- surveillance clinique (recherche de signes de dysfonctionnement cardiaque à chaque administration : prise de poids, dyspnée, tachycardie...), biologique et échographique (nouvelle détermination de la FEVG en cas de signes cliniques). Le suivi doit être prolongé car la toxicité peut survenir très tardivement.

Mesures préventives spécifiques

Les mesures préventives spécifiques à certains cytotoxiques et identiques chez l'adulte et chez la personne âgée :

- respect de la dose cumulée maximale pour les anthracyclines [23] ;
- utilisation en perfusion continue plutôt qu'en bolus (pour les anthracyclines et le 5FU), ce qui permet de réduire la toxicité cardiaque et le risque d'altération de la FEVG [26,27] ;
- utilisation des molécules les moins cardiotoxiques :
 - épirubicine moins cardiotoxique que doxorubicine (le ratio d'équicardiotoxicité entre épirubicine et doxorubicine a été établi à 1/1,8) [26],
 - utilisation d'anthracyclines liposomales : liposome TLC D99 contenant de la doxorubicine (Myocet®), daunorubicine liposomale (Daunoxome®) et doxorubicine liposomale pegylée (Caelyx®). La cardiotoxicité de ces molécules est significativement diminuée [26] ;
- utilisation de cardioprotecteurs : dexrazoxane (Cardioxane®) (risque relatif de cardiotoxicité réduit de 76%) [23] ;
- respect des règles de bonne pratique en cas d'association de molécules : utilisation d'anthracyclines avant celle de

trastuzumab ou 6 mois après [23]. Dans le cancer du sein, on utilise l'herceptin après les anthracyclines ; utilisation séquentielle d'anthracyclines et de paclitaxel ou concomitante avec utilisation première d'anthracycline et respect d'un délai de quatre heures entre les perfusions [23,26] ;

- contre-indication à la reprise du traitement en cas de survenue d'une intolérance au 5FU (pour la plupart des auteurs) [22] ;
- suspension du trastuzumab en cas de réduction de la FEVG comprise entre 20 et 40% ou si la FEVG est inférieure à 30% et arrêt en l'absence d'amélioration au bout de deux semaines [31,32].

Recommandations spécifiques chez la personne âgée

Anthracyclines

La SIOG a récemment publié des recommandations pour l'utilisation des anthracyclines chez les personnes âgées [24]. Ces molécules restent en effet des drogues majeures, en particulier dans le traitement du cancer du sein et des lymphomes, mais l'âge est un facteur de risque indépendant pour la survenue d'une toxicité cardiaque. Les autres facteurs de risque de cardiotoxicité des anthracyclines conventionnelles sont :

- les antécédents de pathologie cardiaque ;
- les maladies coronaires ;
- le diabète ;
- l'hypertension artérielle ;
- un traitement antérieur par anthracycline ;
- une dose cumulée élevée.

Recommandations de la SIOG [24] :

- évaluation préthérapeutique rigoureuse, afin d'exclure les patients à risque cardiaque trop élevé (niveau 1a)⁴ ;
- respect des doses cumulées maximales (niveau 1a) ;
- réduction des doses cumulées maximales (niveau 5) ;
- utilisation de traitements moins cardiotoxiques (niveau 1a) :
 - utilisation de perfusions continues (niveau 1a),
 - utilisation d'épirubicine (niveau 1a),
 - utilisation de dexrazoxane (niveau 5, car absence de données spécifiques à la personne âgée ; 1b chez la personne jeune),
 - anthracyclines liposomales (niveau 5, car absence de données spécifiques chez la personne âgée ; 1b chez la personne jeune),
 - administration séquentielle d'anthracyclines et de trastuzumab chez les patientes atteintes de cancer du sein avec surexpression de HER2 (niveau 5, car absence de données spécifiques chez la personne âgée ; 1b chez la personne jeune) ;

⁴ Grade des recommandations SIOG [21] : 1a : méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; 1b : essais comparatifs randomisés ; 2a : revue systématique d'études de cohorte ; 2b : études de cohorte ; 2c : résultats de recherche ; 3a : revue systématique d'études cas-témoins ; 3b : études cas témoins ; 4 : séries de cas, études de cohorte ou études cas témoins de faible qualité ; 5 : avis d'experts.

- suivi régulier de la fonction cardiaque (niveau 1a) :
 - contrôle de la FEVG tous les deux à trois cycles (niveau 1a), de préférence par échographie (niveau 5),
 - renforcement du suivi si la réduction de la FEVG dépasse 10 %, même si celle-ci demeure dans les limites de la normale (niveau 5),
 - suivi prolongé (niveau 1a) ;
- réduction du risque cardiovasculaire (niveau 1a) :
 - prise en charge précoce des anomalies (niveau 1a),
 - modifications des habitudes (arrêt du tabac, exercice physique, perte de poids si nécessaire) (niveau 1a),
 - utilisation de β bloqueurs et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (niveau 1a),
 - diminution des taux de lipides (niveau 1a).

Recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [33] :

Le NCCN déconseille l'utilisation des anthracyclines chez les patients âgés ayant une insuffisance cardiaque congestive, quelle que soit la fraction d'éjection (qu'il s'agisse d'une insuffisance cardiaque systolique ou d'une insuffisance cardiaque diastolique), ainsi que chez les patients ayant une FEVG inférieure à 45 %, même s'ils sont asymptomatiques. En effet, les symptômes peuvent être limités ou absents chez des patients âgés faisant habituellement peu d'efforts physiques.

Autres molécules

Concernant les cytotoxiques autres que les anthracyclines, il existe peu de données validées par les instances internationales chez le sujet âgé. En particulier, les données concernant les thérapeutiques ciblées sont rares car peu de personnes âgées ont été incluses dans les essais cliniques.

Le trastuzumab s'accompagne d'un risque de survenue d'insuffisance cardiaque chez le sujet âgé. La SIOG rappelle que la fréquence et la sévérité de celle-ci pourraient être diminuées par le respect d'une période de récupération entre l'administration d'anthracycline et celle de trastuzumab ou par l'utilisation d'anthracyclines moins cardiotoxiques ou encore par l'utilisation d'autres inhibiteurs de HER2, tels que le lapatinib, qui pourraient se révéler moins cardiotoxiques [24].

Le NCCN recommande d'utiliser prudemment les autres drogues cardiotoxiques (risque d'effets additionnels) [33].

La littérature gériatrique rappelle, par ailleurs, les conseils utiles chez la personne âgée [14,22] :

- recherche et traitement d'éventuels facteurs de décompensation : anémie, dysthyroïdie ;
- traitement précoce des facteurs potentiels de décompensation cardiaque (infection) ;
- surveillance attentive du risque de décompensation cardiaque liée à l'hyperhydratation, lorsque celle-ci est nécessaire.

Prise en charge de la cardiotoxicité liée aux agents anticancéreux

Les mesures de prise en charge de la cardiotoxicité liée aux agents anticancéreux ne sont pas propres aux sujets âgés et répondent aux règles de bonnes pratiques cliniques.

La cardiotoxicité des anticancéreux est un facteur limitant qui s'ajoute aux effets de l'âge et aux facteurs de

risque cardiovasculaires existants. La prévention passe par une détermination précise des facteurs de risque et par la réalisation d'une échographie doppler cardiaque de qualité. Les marqueurs biologiques pourraient jouer un rôle dans la surveillance de la cardiotoxicité de la chimiothérapie. Enfin, la prise en charge précoce des anomalies est indispensable.

Conclusion

Si l'efficacité des chimiothérapies ne semble pas différente entre les personnes âgées et les personnes jeunes, la toxicité rénale et cardiaque est accrue chez les personnes âgées en raison des changements physiologiques liés à l'âge qui s'ajoutent aux facteurs de risque et aux comorbidités.

Une évaluation préthérapeutique approfondie, associée à une surveillance attentive et une prise en charge précoce des effets indésirables permet d'adapter au mieux les thérapeutiques anticancéreuses. Des études incluant les personnes âgées sont indispensables pour mieux préciser la toxicité et la tolérance des cytotoxiques et faciliter l'adaptation des traitements dans cette population.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Albrand G. Démographie et épidémiologie nécessaires à l'oncogériatrie. *Rev Prat* 2009;59(3):329–32.
- [2] Grosclaude P, Quipourt V, Mouret L, et al. Données épidémiologiques sur les cancers du sujet âgé. In: *État des lieux et perspectives en oncogériatrie*; 2009 [chapitre 2]:33–87. Institut National du Cancer. www.e-cancer.fr.
- [3] Wasil T, Lichtman SM. Clinical pharmacology issues relevant to the dosing and toxicity of chemotherapy drugs in the elderly. *Oncologist* 2005;10:602–12.
- [4] Lokiec F. Le médicament chez le sujet âgé. *Oncologie* 2001;3:53–6.
- [5] Delbado C, Caillet P, Pouessel D, et al. Spécificités de la prise en charge par chimiothérapie chez le sujet âgé. *Prog Urol* 2009;19(Suppl. 3):S100–5.
- [6] Tranchand B, Falandry C, You B, et al. Pharmacologie des agents anticancéreux chez le sujet âgé : une aide à l'adaptation des doses. *Bull Cancer* 2008;95(Suppl. FMC n° 8):F21–7.
- [7] Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, et al. International society of geriatric oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007;43:14–34.
- [8] Sawhney R, Sehl M, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision-making, part I. *Cancer J* 2005;11:449–60.
- [9] Belmin J, Sebban C. Physiologie du vieillissement. In: Belmin J, Chassagne P, Gonthier R, Jeandel C, Pfitzenmeyer P, editors. *Gérontologie. Collection pour le praticien*. Paris: Masson; 2003.
- [10] Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. Insufficiency and cancer medications (Irma) study group. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (Irma) study. *Cancer* 2007;110:1376–84.

- [11] Apro M, Launay-Vacher V. Importance of monitoring renal function in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2011, doi:10.1016/j.ctrv.2011.05.001.
- [12] Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, et al. Renal insufficiency in elderly cancer patients: international society of geriatric oncology clinical practice recommendations. *Ann Oncol* 2007;18:1314–21.
- [13] Launay-Vacher V, Spano JP, Janus N, et al. Renal insufficiency and anticancer drugs in elderly cancer patients: a subgroup analysis of the IRMA study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70(2):124–33.
- [14] Avenin D, Selle F, Gligorov J, et al. Chimiothérapie chez le sujet âgé : quelles modalités ? quelles implications ? *Bull Cancer* 2008;95(Suppl. FMC n° 8):F28–36.
- [15] Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Janus N, et al. Chimiothérapie et toxicité rénale. *Bull Cancer* 2008;95(Suppl. FMC n° 8):F96–103.
- [16] Péquignot R, Belmin J, Chauvelier S, et al. Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the modification of diet in renal disease formula. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1638–43.
- [17] Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, et al. Toxicité rénale des anticancéreux. *Nephrol Ther* 2005;1:101–14.
- [18] Kurtal H, Schwenger V, Schulz RJ. Debate: renal function in the elderly and drug therapy – the reply. *Gerontology* 2009;55:422–6.
- [19] Assayag P. Maladies cardiovasculaires du sujet âgé. Un nouvel enjeu de santé publique et la nécessité d'une nouvelle formation médicale. *Rev Prat* 2009;59(10):1355–8.
- [20] Hill C, Doyon F. La fréquence du cancer chez les sujets âgés. *Bull Cancer* 2008;95(Suppl. FMC):F7–10.
- [21] Galinier M. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. *Presse Med* 2008;37:1121–31.
- [22] Bernard M, Avenin D, Selle F, et al. Cardiotoxicité de la chimiothérapie chez le sujet âgé. *Bull Cancer* 2008;95(Suppl. FMC n° 8):F89–95.
- [23] Gligorov J, Debourdeau P, Arsovski O, et al. Cardioprévention : le point de vue oncologique. *Bull Cancer* 2004;91(numéro spécial):S192–200.
- [24] Apro M, Bernard-Marty C, Brain E, et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol* 2011;22(2):257–67.
- [25] Cohen-Solal A, Beauvais F. Insuffisance cardiaque diastolique. *Rev Prat Med Gen* 2010;24(841):375–9.
- [26] Petit T. Toxicité cardiaque des anthracyclines. *Bull Cancer* 2004;91(numéro spécial):S59–65.
- [27] Teixeira L, Barry S, Debourdeau P, et al. Cardiotoxicité du 5-fluoro-uracile. *Bull Cancer* 2004;91(numéro spécial):S154–8.
- [28] Pein F. Complications cardiaques des traitements médicaux et de la radiothérapie du cancer. In: Marty M, Boiron M, editors. *Euro Cancer 2008. Compte rendu du XXI^e congrès, 24–26 juin 2008*. Paris: John Libbey; 2008. p. 434.
- [29] Jourdain P, Lefèvre G, Oddoze C, et al. NT-pro BNP en pratique «De la biologie à la clinique». *Ann Cardiol Angeiol* 2009;58:165–79.
- [30] Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005;51(8):1405–10.
- [31] Campone M, Bourbouloux E, Fumoleau P. Dysfonctionnements cardiaques induits par le trastuzumab. *Bull Cancer* 2004;91(numéro spécial):166–73.
- [32] Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002;95:1592–600.
- [33] NCCN clinical practice guidelines in oncology: Senior Adult Oncology. V.1.2010. www.nccn.org.