

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 26 janvier 2018
par

Marie Guitton

né(e) le 15 mai 1987, à St Jean de Braye (45)

**Impact des nouvelles molécules dans
le parcours de soin ambulatoire chez
les sujets âgés atteints de myélome
en Limousin**

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur Dominique BORDESSOULE

M^{me} le Professeur Nathalie DUMOITIER

M le Professeur Arnaud JACCARD

M^{me} le Docteur Karen RUDELLE

M le Docteur Stéphane MOREAU

M le Docteur Jean-Baptiste FARGEAS

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité

Directeur de thèse





Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 26 janvier 2018

par

Marie Guitton

né(e) le 15 mai 1987, à St Jean de Braye (45)

**Impact des nouvelles molécules dans le
parcours de soin ambulatoire chez les
sujets âgés atteints de myélome en
Limousin**

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur Dominique BORDESSOULE

M^{me} le Professeur Nathalie DUMOITIER

M le Professeur Arnaud JACCARD

M^{me} le Docteur Karen RUDELLE

M le Docteur Stéphane MOREAU

M le Docteur Jean-Baptiste FARGEAS

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité

Directeur de thèse



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL



DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE



NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE



BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

DUMOITIER Nathalie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

PREVOST Martine

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan



PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2015 au 31.08.2017

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

MERLE Louis du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2017

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Le 1^{er} septembre 2016



Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2015

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
OLOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE



COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE



PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L.
TAÏBI Abdelkader	CANCEROLOGIE
TRIGOLET Marine	PEDIATRIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

LAUCHET Nadège

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)



Remerciements

A notre maitre, Président du jury,

Madame le Professeur Dominique Bordessoule, Professeur des universités, médecin des hôpitaux, chef de service.

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de ma thèse. Votre disponibilité et votre bienveillance durant la rédaction de ce travail vous honorent. J'ai pu bénéficier durant mes études de vos qualités humaines, professionnelles et pédagogiques.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Arnaud Jaccard, Professeur des universités, médecin des hôpitaux, chef de service

et

Madame le Professeur Nathalie Dumoitier, Professeur des universités de médecine générale, responsable du département de médecine générale.

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, j'ai pu apprécier les grandes qualités de votre enseignement durant la construction de mon savoir médical.

Madame le Docteur Rudelle Karen, Chef de clinique de médecine générale, Merci Karen d'avoir accepté de juger mon travail. Merci aussi pour la confiance que tu m'accordes auprès de tes patients lors de mes remplacements au cabinet. Merci pour ta bienveillance et ta gentillesse.

Monsieur le Docteur Stéphane Moreau, Merci pour vos admirables qualités professionnelles et humaines, ainsi que pour les enseignements dont j'ai pu bénéficier auprès de vous, depuis mon externat et récemment au sein du DU de soins palliatifs dont vous êtes le responsable.

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Fargeas, Merci d'avoir dirigé cette thèse. Merci pour la chance que tu m'as donné il y a maintenant 2 ans de faire partie de ton équipe au cabinet ainsi qu'à l'HDJ. Merci de la confiance que tu m'accordes chaque jour. Merci pour tout ce que j'ai appris à ton contact. Merci pour tes qualités humaines, ta gentillesse et ta disponibilité.

Aux personnes qui ont contribué à ce travail,

L'unité de recherche clinique et sa responsable Madame le Docteur Gourin Marie Pierre,

Au laboratoire Amgen pour l'aide à la construction de la base de données

Aux responsables de l'évaluation gériatrique : Chicaud O, et Tilman-Tatischeff D

Aux médecins gériatres : Dr Picat MA, Dr Signol N et Dr Fargeas



Je dédie ce travail,

A ma famille et belle famille,

A Valérian, merci pour ta gentillesse, ton soutien au quotidien, pour ton amour et tes valeurs. Tu as su me redonner confiance en moi et en l'avenir. Tu es mon tout. Avec tout mon amour je te remercie simplement d'être toi.

A mes parents, merci pour l'amour dont vous m'avez entouré depuis toujours, pour toutes les valeurs que vous m'avez inculquées et votre soutien sans faille durant toutes ces années. Je n'aurais jamais pu arriver jusqu'ici sans vous. Merci de tout mon cœur. Je vous aime.

A mes grands-parents maternels, Bela, mon soleil, merci pour l'amour que tu m'as donné, un amour inconditionnel, tu continues d'éclairer ma vie et tu es auprès de moi chaque jour. Abuelo Tomas, la date de ma soutenance de thèse est sûrement un signe que tu nous envoies, finalement rien n'arrive jamais par hasard. A vous deux, je vous admire plus que n'importe qui, pour votre histoire, votre courage et votre détermination face à l'adversité, vous inspirez ma vie.

A mes grands-parents paternels, Mamie Moune, pour les leçons de piano du vendredi soir, parce que tu fais la meilleure choucroute du monde et parce que j'aime le regard admiratif des gens quand je leur dit que tu fais encore ta gym tous les matins à 93 ans. Papi Henri, pour les leçons de grec, ton rire et tes yeux malicieux. Je pense que tu aurais été fier de moi aujourd'hui.

A Mamie Segonds, ma mamie de cœur, merci pour toutes ces heures passées à me faire réciter mes leçons du CP à la terminale, pour les gouters tous les jours après l'école, les bonbons dans le placard, le point de croix, les mercredis, les malabars, la purée maison, les escalopes de dinde à la crème, les balades au marché, d'avoir supporté mes crises d'adolescente. Pour tout merci, cette réussite est aussi la tienne.

A mes oncles et tantes et à mes nombreux cousins, cousines et aussi petits cousins et petites cousines avec une pensée toute particulière pour mon filleul Mateo.

A Claire, merci pour la place que tu as su me faire dans la famille Didot, merci pour ta gentillesse, et merci pour les fous rires au restaurant.

A Alex, merci à toi aussi de m'avoir fait une place dans la famille, merci pour les soirées passées à la maison, merci pour tes photos de voyages qui nous font aussi voyager.

Loonie et Nerya, mes assistantes de choc à quatre pattes, merci d'avoir veillé sur moi pendant l'écriture de ce travail, un peu moins merci d'avoir marché de nombreuses fois sur le clavier.

Aux amis,



A Pauline, ma Oupipi Popo, de nombreuses années d'amitié sans faille depuis le lycée et ce malgré de longues études. Merci pour tous ces bons souvenirs et les nouveaux qui sont encore à écrire (surtout quand je serai le médecin de ta mission spatiale). « on vous souhaite tout le bonheur du monde » à toi et à Thibaud, et puis on attend les prochains cours d'astronomie !

A Héléne, mon Jésus pour tous ces moments partagés depuis si longtemps, les fous rires, les confidences, les virées chez Repetto, nos passions pour Lady Gaga, Dalida etc... Parce qu'on a souvent la même idée au même moment et que ça nous donne l'impression d'être une seule et même entité : Les Guésus ! Et à ton Simon, que j'ai rencontré il y a déjà 3 ans, un garçon d'une gentillesse, je suis contente d'avoir été un des maillons de la chaîne qui vous a réunis, je vous souhaite le meilleur.

A Mélanie, ma Dame Chatonne, ma sœur de cœur. Nous nous sommes rencontrées, toutes les deux un peu perdues, nous nous sommes épaulées et à nous deux nous avons trouvé le chemin pour avancer. Et à ton Pierre, mon ami Parot, qui ne m'a pas prêté sa plume mais à qui j'écris ce mot pour le remercier, toi aussi tu as su m'aider avant Mélanie dans une situation de vie difficile. Vous êtes de belles personnes, je vous souhaite la plus belle des vies.

A Laure, mon Saumon, pour tous les souvenirs de soirées de franche rigolade mais surtout pour les lendemains encore plus drôles. Pour les virées shopping avec « notre vendeuse » qui veut nous faire essayer toute la boutique !

A Tomtom, pour tous ces bons souvenirs, ta gentillesse, ton sens de l'hospitalité et ton humour, pour le Manneken-Pis et ton imitation de foodez-moi (et pour ta frontalité).

A Elodie et Inès, sisi c'est la famille. Un bonheur de vous avoir dans nos vies ! Mes colocataires du tonnerre! Je vous souhaite du bonheur dans vos vies.

A Arnaud, merci pour les moments de décompression au VnB, à Tarragona, à Royan... etc. Merci d'être un vrai ami pour Valérian.

A Sophie, parce que je t'admire beaucoup, toi-même tu le sais tu es la plus brillante d'entre nous !

A Vanessa, c'était un plaisir d'être ta collègue, plein de bonnes choses dans ta vie professionnelle et personnelle avec Flavien

A Emilie et Antoine, même si on ne se voit plus beaucoup je pense aussi bien à vous. Au fait pour le 18/08/18, on sait que c'est vous...

A Alberto, le kiné du monde, le voyageur, toujours en vadrouille, le grand frère de la collocation Tulliste, j'espère te recroiser un jour, au hasard de la vie.



Antho et Marie Céleste, pour tous ces bons moments passés avec vous à St Yrieix, mais aussi pour tous les autres et surtout votre mariage qui reste un des plus beaux !

A l'équipe de l'hdj de St Yrieix

Bien plus que des collègues vous êtes ma petite famille :

A Anaïs, ma chatchat, quel bonheur de travailler avec une personne aussi joyeuse, gentille et aussi passionnée que toi. Merci pour tout ce que tu m'as appris, merci de m'épauler au quotidien, merci aussi pour ta qualité d'écoute et d'accompagnement de nos patients. Je te souhaite le meilleur tu le mérites.

A Nathalie, ma maman de l'HDJ, tu veilles sur moi, tu me guides et m'apaises. Tu es mon binôme de choc pour les actes techniques. J'admire ta douceur et ta gentillesse avec nos patients. Merci pour tout.

A Claire, merci pour ton accueil au sein de l'HDJ, pour tout ce que tu m'as appris aussi, pour tes conseils et ton soutien, merci pour ta grande implication au sein de l'équipe et auprès de nos patients. J'espère pouvoir travailler encore longtemps avec toi.

A Nancy, merci pour l'apaisement que tu apportes à nos patients, mais également à notre équipe. Merci pour ta disponibilité et ta bienveillance.

A Nadine, je suis ravie que tu aies su trouver ta place au sein de notre équipe, merci pour ton implication et ta bonne humeur.

A Anais T, merci pour ce sourire qui est le premier que je vois le matin, qui me donne un élan positif pour la journée, et que tu gardes chaque jour, même quand je te donne 10 courriers à taper d'un coup.

A Isabelle R, merci pour ta gentillesse et ton travail avec nous.

A Céline, même si tu es partie à l'école d'infirmières tu fais toujours partie de la famille HDJ, merci pour tous ces moments passés avec nous. Merci aussi de m'avoir motivé à écrire ce travail. Courage pour la suite tu iras loin !

A l'équipe du cabinet médical du boulevard de l'hôtel de ville

Nadège, plus qu'une collègue tu es un vrai soutien au quotidien. Merci de m'épauler tous les jours, de comprendre mes angoisses et de les apaiser (en me faisant manger du chocolat et acheter des chaussures). Je vous souhaite beaucoup de bonheur, à toi et Guillaume ainsi qu'à l'adorable mais non moins énergique Jules.



Julie, merci pour ton calme et ta douceur avec les patients, hâte de te retrouver. Félicitations pour l'arrivée de la petite Inna.

Patricia et Manue, merci pour votre travail.

Mme Fargeas, merci pour vos traits d'esprit toujours très fins et bien trouvés. Pour ces discussions diverses et variées sur le sens de la vie. Et aussi pour les pommes (bio !)

A mes collègues de Saint Yrieix la Perche

A Vincent, Mathieu L et Mathieu D, Annabelle, Anne, Alice, Thomas, Myriam, pour votre accueil au sein de l'équipe médicale.

A Armen, avec qui j'ai passé de sacrés moments à Tulle, je suis ravie de te retrouver à St Yrieix.

A Séverine et Laurence, des soins parce que c'est toujours un plaisir de travailler avec vous.

A Dalila, parce que tu es une grande infirmière et je suis toujours heureuse et rassurée quand je fais mes astreintes avec toi le Week-end.

A Patricia D, pour tes grandes qualités humaines et professionnelles, je te regrette beaucoup depuis que tu es partie vers de nouveaux horizons professionnels Brivistes, je te souhaite le meilleur.

Aux équipes de cardiologie, de pédiatrie, des urgences et de gériatrie de Tulle

Secrétaires, infirmières, aides-soignantes, ASH, médecins, ambulanciers, brancardiers merci à vous tous, pendant les deux années passées à Tulle chacun d'entre vous m'a aidé à grandir et évoluer dans ma profession. Merci pour ce que chacun d'entre vous m'a apporté. Merci pour les rires, les pleurs, les doutes, les victoires, les jours et les nuits.

Et surtout à **René et Martine**, de s'être occupé de nous, pour les bons repas, les belles soirées, les sacrées rigolades.

Aux médecins qui m'ont formé et inspiré

Dr Maureille, Dr Bouhet, Dr Lagrafeuil, Dr Graval, Dr Dallochio, Dr Buffaud, Dr Métadier, Dr Boissarie, Dr Dupuy, Dr Borderie, Dr Goburdhun, Dr Labarrière, Dr Arrestier, Dr Donny, Dr Chaillou Vaurie.

A mes inoubliables cointernes :

PJLo : heureux possesseur de son ardoise personnelle au bar *le 5*, pour ton savoir intarissable sur l'histoire de France et pour ta thèse passionnante ! Et surtout parce que tu fais jamais de PLS !



Rémi D, parce que tu es le point commun de toutes nos rencontres... Merci pour ta gentillesse, pour les grands moments de rigolade, « l'homme percé » et les soirées Karaoké, dans ta chambre d'internat à réveiller tout Tulle ! Parce que j'ai fait l'examen du 3^{ème} jour de ta fille et ça c'est beau ! Beaucoup de bonheur à Toi, Cathy, Alix et Nino.

Sylvine C, pour ton caractère explosif parfois, ta gentillesse surtout, pour ta passion pour les émissions criminelles (et pour les jumeaux !)

Khadija B, pour ta bonne humeur, ta passion pour les pâtes au fromage et Patrick Sébastien.

Fabien G, le meilleur chanteur de la chanson « Morales » que la terre ai jamais porté.

Rachou, parce que la colloc n'aurait pas été la même sans toi, pour la passion avec laquelle tu nous parles de ta spécialité de pédiatrie.

Annika, pour tes prestations uniques de trompette dans la salle commune de l'internat, pour ta gentillesse et ton humour.

Sylvie C, merci pour ta bonne humeur, ta douceur, et notre passion commune pour Argentat ! Bises a Yohan et Lise.

Alicia M : ces 6 mois en pédiatrie auront été éprouvants, merci d'avoir été là pour nous aider à nous serrer les coudes et à tenir le coup !

Pauline G et Alex L, les collocs de choc !

A tous les autres, merci à vous



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Abréviations	23
Résumé.....	25
Abstract.....	26
Introduction	27
I. Vieillessement de la population : état des lieux et perspectives	28
I.1. La population gériatrique en France.....	28
I.2. Population gériatrique en limousin	31
II. Vieillessement et concept de fragilité	32
II.1. Vieillessement normal et pathologique	32
II.2. Le concept de fragilité	32
II.3. Intérêt du dépistage des fragilités	33
II.4. Evaluations des fragilités	34
III. Fragilité et cancer : oncogériatrie.....	35
III.1. Généralités	35
III.2. L'évaluation gériatrique approfondie (EGS).....	35
III.2. Le réseau HEMATOLIM.....	36
III.2.1. Présentation	36
III.2.2. Missions	36
III.2.3. Outils de dépistage GERH-7 en Limousin	37
IV. Le myélome multiple	39
IV.1. Contexte épidémiologique	39
IV.2. Facteurs de risques du myélome.....	40
IV.3. Diagnostic du myélome:	41
IV.4. Pronostic de la maladie	42
IV.5. Traitement du myélome	43
IV.5.1. Historique des traitements.....	43
IV.5.2. Thérapeutiques actuelles	45
IV.5.3. Toxicité des traitements	46
IV.5.4. Les thérapeutiques adjuvantes.....	46
V. Etude	47
V.1. Objectif de l'étude.....	47
V.2. Matériel et Méthode.....	47
V.3. Résultats	49
V.3.1. Caractéristiques de la population	49

V.3.2. Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de la maladie au diagnostic initial	54
V.3.3. Etude des traitements, des toxicités et des prises en charge	55
V.3.3.1 Première ligne de chimiothérapie, choix thérapeutiques	55
V.3.3.2 Première ligne de traitement, toxicités	57
V.3.3.3 Deuxième ligne de traitement, choix thérapeutiques.....	58
V.3.3.4 Deuxième ligne de traitement, toxicités.....	60
V.3.4. Parcours de soin et dernières nouvelles.....	61
V.3.5. Données gériatriques	64
V.4. Discussion	66
V.4.1. Caractéristiques hématologiques des patients au diagnostic	66
V.4.2. Mode d'entrée dans la pathologie	67
V.4.3. Profils gériatriques de la population étudiée	67
V.4.4. Complications spécifiques des traitements et enjeux	68
V.4.5. Évolution du parcours de soins, Devenir des patients	70
V.4.5.1 Au diagnostic.....	70
V.4.5.2 Pendant le traitement.....	70
V.4.6. Devenir des patients, complications, données gériatriques	71
V.4.7. Place du médecin traitant.....	72
V.4.8. Limites de l'étude	75
Références bibliographiques	78
Annexes	82
Serment d'Hippocrate.....	90



Table des illustrations

Figure 1 : Pyramide des âges provisoire au 1er janvier 2017, d'après l'INED	29
Figure 2 : Projection de population à l'horizon 2060	30
Figure 3 : Population par tranche d'âge en Haute-Vienne, évolution entre 2009 et 2014 d'après l'INSEE	31
Figure 4 : Incidence du myélome en France en 2012	40
Figure 5 : Historique des traitements du myélome.....	44
Figure 6 : Diagramme de flux de l'étude	49
Figure 7 : Ages moyen et médian au diagnostic	50
Figure 8 : Répartition de la population par tranches d'âges et de sexes	50
Figure 9 : Départements d'origine des patients (%)	52
Figure 10 : Médecins adresseurs (%)	53
Figure 11 : Imageries au diagnostic (%)	55
Figure 12 : Traitements de première ligne (%).....	56
Figure 13 : Nombre de cures en 1ère ligne de traitement.....	56
Figure 14 : Mode de prise en charge en 1ère ligne de traitement (%).....	57
Figure 15 : Nombre de cures en 2ème ligne de traitement	59
Figure 16 : Mode de prise en charge en 2ème ligne de traitement (%).....	59
Figure 17 : Durée de traitements et de rémission en 1ère et 2ème lignes de chimiothérapies	61
Figure 18 : Arborisation des associations de 1ère et 2ème lignes de chimiothérapies.....	62
Figure 19 : Etat des dernières nouvelles (%).....	63
Figure 20 : Diagramme de flux	64
Figure 21 : Survenue de complications après la 1ère cure, FIT versus FRAIL (n patients) ...	65



Table des tableaux

Tableau 1 : Formes cliniques du myélome	41
Tableau 2 : Classification de Durie et Salmon	42
Tableau 3 : Score ISS	43
Tableau 4 : Traitements du myélome	45
Tableau 5 : Données de caractéristiques de la population étudiée	51
Tableau 6 : Données d'autonomie et données sociales de la population étudiée	52
Tableau 7 : Données principales des caractéristiques de la maladie au diagnostic	54
Tableau 8 : Données d'autonomie, FIT versus FRAIL	64



Abréviations

AEG : Altération de l'état général

ADL : Activities of daily living

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

CGA : Comprehensive geriatric assessment (=EGS)

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIRS-G : Cumulative illness rating scale geriatric

EGS : Evaluation gériatrique standardisée

EPO : Erythropoïétine

EPS : Electrophorèse des protéines sériques

EVA : Echelle visuelle analogique

ESCADHEM : Dispositif d'externalisation et de sécurisation de chimiothérapie injectable à domicile pour les hémopathies malignes

G-CSF : Granulocyte-colony stimulating factor

GDS : Geriatric depression scale

GIR : Groupe iso-ressources

HAD : Hospitalisation à domicile

HAS : Haute autorité de santé

Hb : Hémoglobine

HDJ : Hôpital de jour

HTO : Hypotension orthostatique

IADL : Instrumental activities of daily living

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G

IMC : Indice de masse corporel

IMID : Médicaments immunomodulateurs

IMWG : International Myeloma working group

INCa : Institut national du cancer



INED : Institut national d'études démographiques

INSEE : Institut national de la statistique et d'études économiques

InVS : Institut de veille sanitaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISS : International staging system

LDH : Lactate deshydrogénase

MGUS : Monoclonal gammopathy of undetermined significance

MM : Myélome multiple

MMS : Mini mental state

MNA : Mini nutritional assessment

NCCN : National comprehensive cancer network

NTI : Non éligible à un traitement intensif

OMS : Organisation mondiale de la santé

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PS : Performance status

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SIOG : International society of geriatric oncology

TEP : Tomographie par émission de positrons

VCD : Association thérapeutique par Velcade/ Endoxan (cyclophosphamide)/Dexaméthasone

VS : Vitesse de Sédimentation



Résumé

Introduction : Le vieillissement de la population et l'allongement de l'espérance de vie grâce aux nouvelles molécules induisent une augmentation de la prévalence du myélome multiple (MM) non éligible à un traitement intensif (NTI). Le parcours de soin a été modifié privilégiant le mode ambulatoire. L'objectif de ce travail est de décrire le parcours de soins d'une cohorte de patients atteints de MM de 65 ans et plus, NTI et prise en charge en Limousin.

Matériel et méthode : Etude observationnelle rétrospective monocentrique menée au CHU de Limoges de janvier 2013 à décembre 2016 de tous les nouveaux patients de plus de 65 ans atteints de MM NTI. Les caractéristiques épidémiologiques, démographiques, hématologiques, gériatriques ont été collectées sur tableau Excel pour analyse et le suivi réalisé.

Résultats : 122 patients inclus, médiane d'âge de 77 ans, sex ratio : 0.79, 55% (n=67) entre 75 et 85 ans et 11% (n=14) de plus de 85 ans ; vivant à domicile pour 68% (n=83) des cas dont 51% (n=62) sans aide, adressés pour 50% (n=61) par le médecin traitant. Au diagnostic les patients avaient : douleurs osseuse 53% (n=65), explorés par une imagerie par résonance magnétique (IRM) vertébrale 61% (n=74), hémoglobine médiane de 11 g/dL, dont <10 gr/dL 30% (n=38), calcémie médiane à 2,39mmo/L dont > 3 mmol/l 12% (n=10), créatinine > 177µmol/l 11% (n=14), β2 microglobuline > 5,5 mmol/l 27% (n=33). Première ligne de traitement : Bortézomib pour 68% (n=82) des MM en association avec Melphalan et Prednisone dans 36.9% (n=45) ; IMiD pour 29% (n=36) des MM. Prise en charge ambulatoire dans 92% (n=111) des cas. 19% (n=23) de ré-hospitalisation (1/3 de décompensations cardiaques). Deuxième ligne de traitement : 68% (n=83) des patients, Lénalidomid pour 42% (n=51/83), prise en charge ambulatoire à 96% (n=80/83). Durée moyenne de traitement en 1^{ère} et 2^{ème} ligne : respectivement de 7,7 mois et 8,2 mois, durée moyenne de rémission de 8,5 mois. Après une médiane de suivi de 29 mois, 57% (n=69) des patients étaient vivants, dont 29% (n=35) en cours de traitement et 28% (n=34) en abstention thérapeutique. L'évaluation gériatrique réalisée pour 115 patients classait les MM FIT à 41% et FRAIL à 59% ces derniers ayant significativement plus de complications et hospitalisations (p= 0.0002).

Conclusion : Ce travail montre l'évolution du parcours de soin des MM NTI depuis l'utilisation, dans cette tranche d'âge, des thérapeutiques ciblées : ambulatoire médecin traitant renforcé et proactif, des fragilités et comorbidités sources de complications spécifiques à gérer. L'émergence des nouvelles technologies en santé devrait permettre dans l'avenir de fluidifier et améliorer encore cette prise en charge liant ville et hôpital. Leur champ d'action et leur impact médico-économiques sera à évaluer.

Mots-clés : parcours de soin, myélome, patients âgés, médecin traitant, ambulatoire.



Abstract

Background: transplant-ineligible Multiple Myeloma (TIMM) prevalence have raised due to new therapeutics drugs and increase in life expectancy. An ambulatory healthcare circuit (HC) has been set for those patients.

Objective: to describe the HC of elderly's patients living in the Limousin, who had a TIMM.

Methods: from January 2013 to December 2016, we have included every patient with a newly diagnosed TIMM. Epidemiologic, demographic, hematologic and geriatric characteristics were collected.

Results: 122 patients (median age 77 years, sex ratio 0.79) were included, 55% (n=67) were from 75 to 85 years old, 11% (n=14) were over 85 years old, 68% (n=83) were living at home and 51% (n=62) without any home support. Half of the patients were referred by their general practitioner. At the time of the diagnosis patients had: bones pains 53% (n=65), explored by a magnetic resonance imaging 61% (n=74), mean haemoglobin level :11g/dL (< 10f/dL for 30%(n=38)), mean calcium level: 2,39 mmol/L (> 3mmol/L for 12% (n=10) patients), creatinine level > 177µmol/L 11% (n=14), β₂-microglobulin level > 5.5 mmol/L for 27% (n=33). The first-line treatment were Bortézomib (68% (n=82)) in association with Melphalan and Prednisone (36.9% (n=45)) or IMiD (29% (n=36)). During the first line the health support was ambulatory for 92% (n=111) of patients, 19% (n=23) rehospitalisation were noted (1/3rd heart failures). A second line of treatment has been provided for 68% (n=83) of patients, the drug was Lenalidomid (42% (n=51/83)). The health support was ambulatory for 96% (n=80/83) of patients. The average duration of treatment for the 1st and 2nd line was respectively 7.7 months and 8.2 months; the average remission duration was 8.5 months. The median follow-up was 29 months, 57% of the patients were alive, 29% (n=35) were undergoing treatment whereas a therapeutic abstention was noted for 28% (n=34) of those patients.

In this study 115 patients had a geriatric evaluation 41% (n=47) were FIT and 59% (n=68) were FRAIL, the FRAIL ones had significantly more complications and were more hospitalised (p=0.0002).

Conclusion: This work shows healthcare circuit's evolutions for the patients who have a TIMM since the use of targeted therapies in elderly's patients: ambulatory support with a proactive general practitioner, frailties and specific complications related to comorbidities to be taken in charge. The rise of healthcare technologies should improve the link between ambulatory and hospital, their applications and economic impact are still to be evaluated.

Keywords: Healthcare circuit, Multiple Myeloma, Elderlies, General practitioner, ambulatory.



Introduction

Le vieillissement de la population est en évolution constante dans les pays occidentaux. Le Limousin, ancienne région du centre de la France, faisant actuellement partie de la grande région « nouvelle aquitaine », reste caractéristique de cette évolution avec la population la plus âgée du pays.

Au cours des 10 dernières années, on constate une augmentation de l'incidence globale des hémopathies malignes et notamment des myélomes dans la population âgée ainsi qu'un allongement de l'espérance de vie du fait de l'amélioration de l'accès aux soins et des résultats thérapeutiques pour cette tranche d'âge.

Cependant la prise en charge du myélome du sujet âgé est plus complexe à organiser compte tenu de nombreuses comorbidités associées qui nécessitent une reconnaissance et une adaptation de leur parcours thérapeutique à leurs fragilités. Aujourd'hui les soins apportés à des patients âgés atteints d'hémopathie doivent s'appuyer sur un dépistage gériatrique infirmier et si nécessaire d'une évaluation gériatrique médicale selon les standards comprehensive geriatric assessment (CGA) effectuée par des médecins gériatres.

L'avènement des traitements oraux ou sous cutanés au cours des dernières années a modifié le parcours de soins des patients, plaçant le médecin de traitant au centre de la prise en charge en collaboration étroite avec les hématologues.

Devant les enjeux médico-économiques actuels, avec des ressources limitées, il semble essentiel de tendre vers de meilleures organisations dans la collaboration ville-hôpital au bénéfice du patient.

Pour se préparer à cette évolution vers de nouveaux parcours de soins, notre travail a pour objectif de décrire les caractéristiques hématologiques, gériatriques et sociales des patients atteints de myélome et âgés de plus de 65 ans afin de mieux cerner cette population et d'améliorer nos pratiques collaboratives en hématologie et en médecine générale.



I. Vieillesse de la population : état des lieux et perspectives

I.1. La population gériatrique en France

Sur le plan épidémiologique l'OMS définit le terme de personne âgée par l'ensemble de la population âgé de plus de 65 ans.

Afin de réaliser des statistiques et des études, le groupe est divisé par tranches d'âge. Les patients âgés de 60 à 75 ans sont les jeunes seniors. Ce sont des patients actifs, qui présentent peu ou pas de pathologie invalidante. De 75 à 85 ans, cette population de patient va commencer à présenter de nouvelles pathologies, souvent invalidantes et pouvant entraîner des dépendances. À partir de 85 ans c'est l'entrée dans la dépendance pour la majorité des patients composant cette catégorie d'âge.

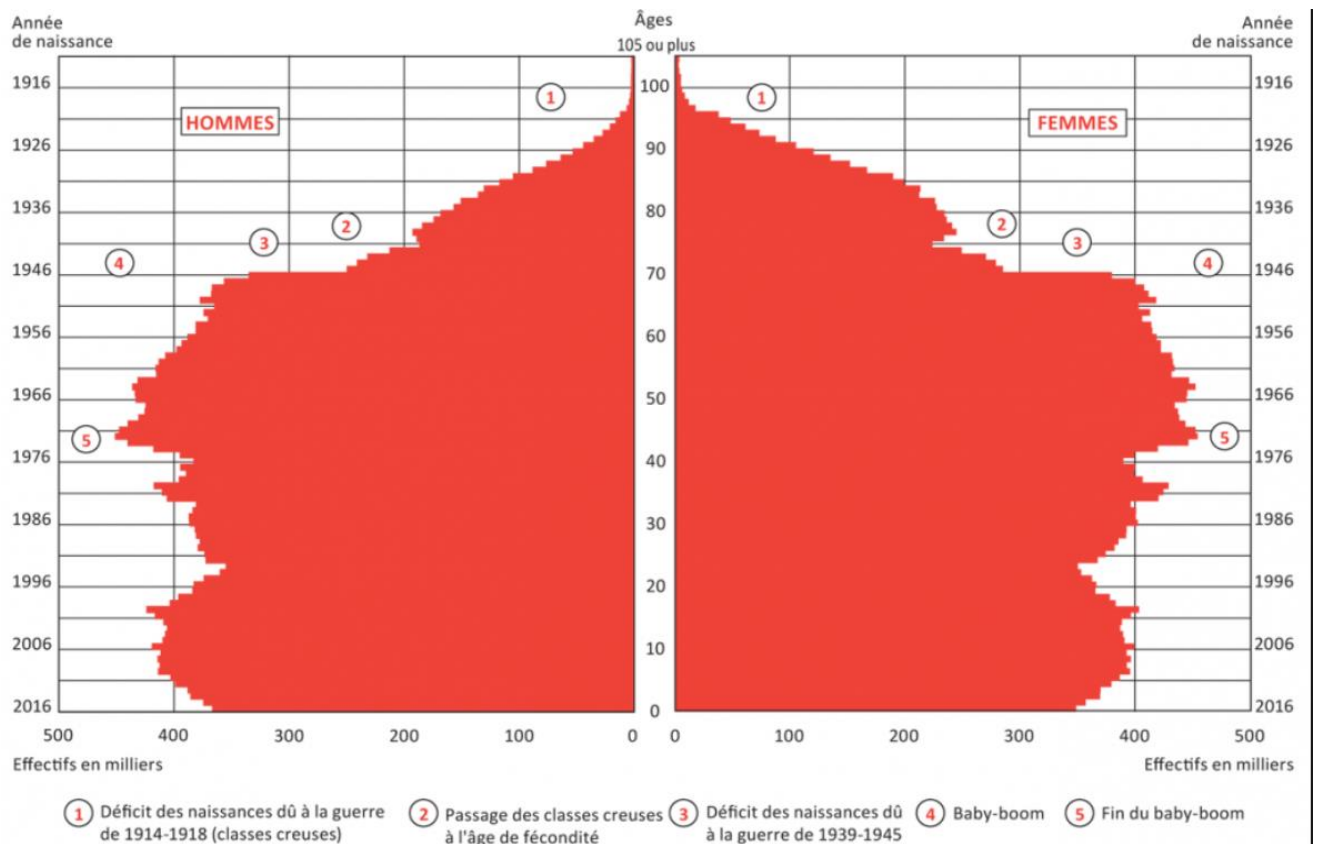
En France, au 1^{er} janvier 2017 on estime la population française à 66.6 millions d'habitants. L'espérance de vie à la naissance a considérablement augmenté au cours des 40 dernières années. Cette augmentation de l'espérance de vie est due à une amélioration des conditions de vie, mais également à une amélioration de la prise en charge de la santé.

Elle est en moyenne de 85,4 ans pour les femmes et chez les hommes de 79,3 ans. En 2006, l'espérance de vie à la naissance était pour les femmes de 83.8 et 76.7 pour les hommes. Soit une progression de l'espérance de vie plus importante chez les hommes de 2.6 ans contre 1.6 ans chez les femmes[1].

Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent 18.8% de la population, soit une augmentation de 3.7 points en 20 ans et 2.6 en 10 ans. Selon les estimations de l'Insee ce taux pourrait s'élever à 25% en 2030 et 29% en 2050. Les personnes âgées de plus de 75 ans représentent quant à elles 9.1% de la population soit une augmentation de 2.8 points en 20 ans[2].



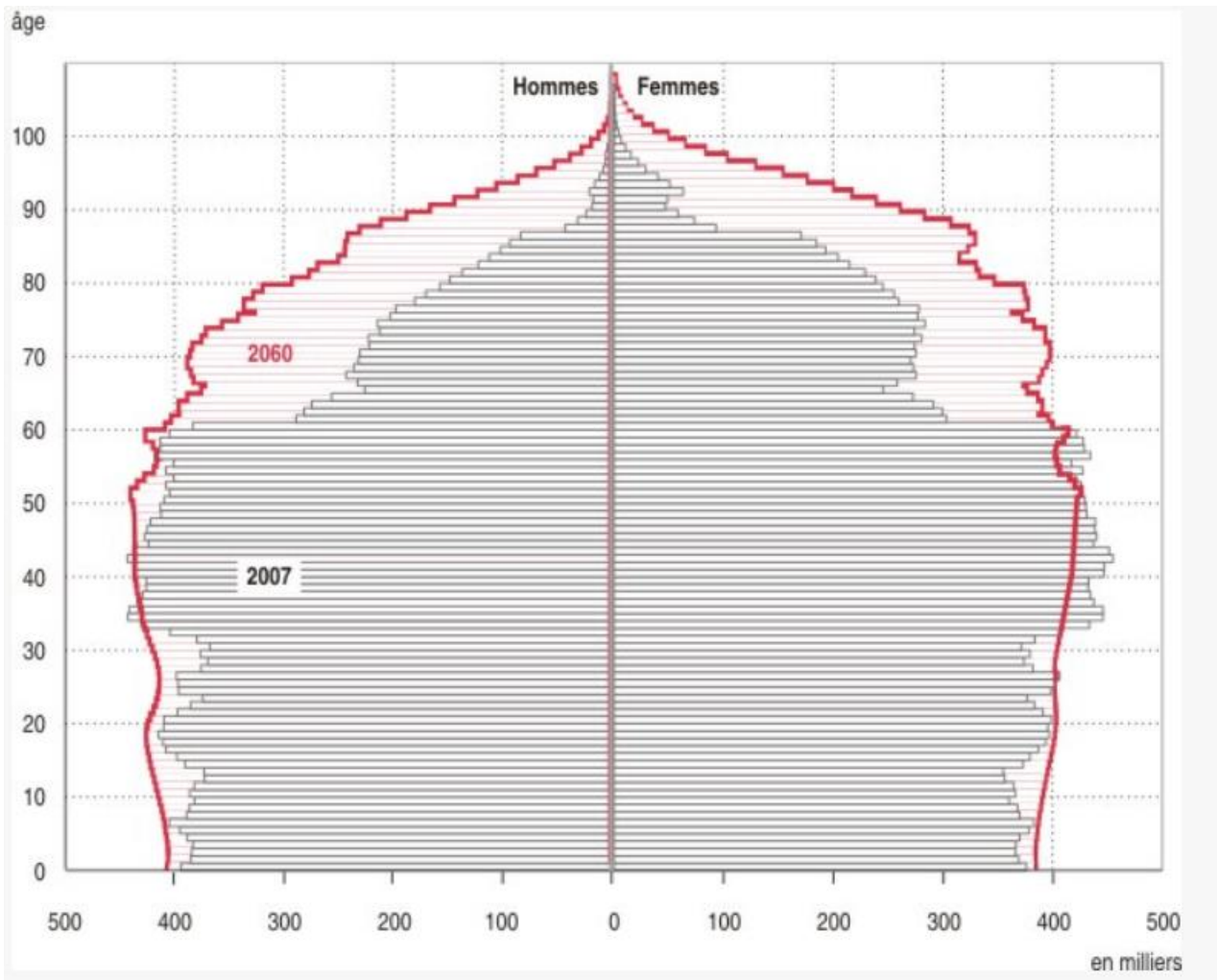
Figure 1 : Pyramide des âges provisoire au 1er janvier 2017, d'après l'INED



L'âge moyen de la population française a augmenté de 1,5 ans en 9 ans il est au 1^{er} janvier 2016 de 41,2 ans et pourrait s'élever à 45 ans en 2060 [3].

Les projections selon l'Insee pour les 40 prochaines années prévoient un accroissement de la population dans la catégorie d'âge supérieur à 60 ans. Avec l'augmentation de la population de patients âgés le corps soignant sera confronté à de plus nombreuses pathologies chroniques entraînant une dépendance chez les patients[4].

Figure 2 : Projection de population à l'horizon 2060



I.2. Population gériatrique en limousin

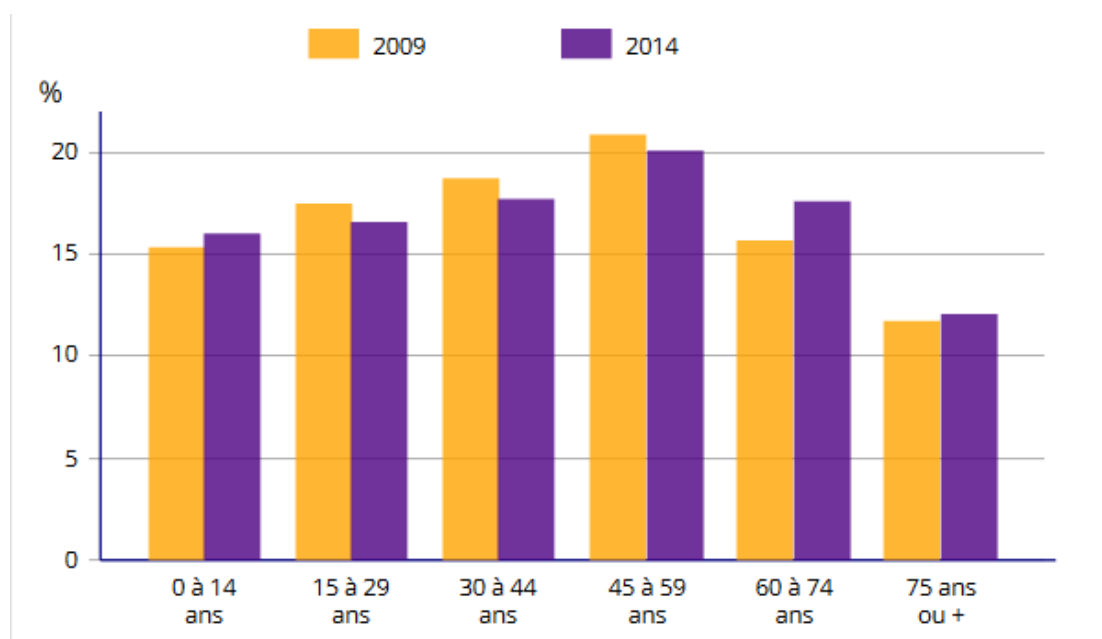
En limousin le vieillissement de la population est plus marqué. En effet les personnes de plus de 65 ans en 2016 représentaient 22% de la population régionale contre 18.8% dans la population nationale.

En Haute-Vienne l'augmentation de la tranche d'âge de patients âgés de plus de 60 ans semble suivre l'augmentation nationale. Cependant la part de population âgée est plus importante dans le département que dans la population nationale.

En 2014 les personnes âgées de plus de 60 ans représentaient 29.6% de la population départementale avec un pourcentage en France à la même époque de 24.4% de la population française. Les patients de plus de 75 ans, représentaient 12.1% de la population contre 9.2% pour l'ensemble de la population française.

L'espérance de vie en Haute-Vienne en 2015 était proche de la moyenne française, elle était de 84.7 ans pour les femmes et 78.5 chez les hommes [5].

Figure 3 : Population par tranche d'âge en Haute-Vienne, évolution entre 2009 et 2014
d'après l'INSEE



II. Vieillessement et concept de fragilité

II.1. Vieillessement normal et pathologique

Le vieillissement de la population entraîne une modification de la prise en charge médicale. Il convient de prendre en compte le patient âgé dans sa globalité et de dépister les fragilités de chacun afin d'adapter les thérapeutiques mises en place.

Le vieillissement entraîne une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme, il s'agit là du vieillissement normal de la population.

Le vieillissement pathologique va être entraîné par une association entre le phénomène de vieillissement normal, la présence d'une pathologie chronique et d'un évènement surajouté (infection, stress, chute). Il se caractérise par une décompensation fonctionnelle aiguë sur fond de pathologie chronique [6].

II.2. Le concept de fragilité

Le premier concept, élaboré par Linda Fried à la fin des années 1990, présente une approche phénotypique de la fragilité se définissant comme un ensemble de modifications physiologiques et métaboliques entraînant une perte progressive des réserves physiques de la personne âgée. Il aborde la question de la fragilité sur le volet physique et se focalise sur cinq points : la perte de poids, la sédentarité, la perte de force musculaire, la diminution de la vitesse de marche et la sensation de fatigue.

Le test est applicable en situation stable chez des personnes âgées non hospitalisées et, de préférence, sans handicap. Il signale la présence d'une fragilité, mais sans donner d'indication sur la cause de celle-ci.

Actuellement, cette approche physiologique de la fragilité est utilisée en recherche. Elle permet cependant d'introduire le concept dans la pratique quotidienne utile lors de la prise de décision avant un traitement lourd ou une intervention.

En se basant sur les 5 critères de Fried, les patients âgés peuvent être classés en 3 catégories : les patients robustes qui ne présentent aucun des critères, les patients pré-fragiles qui expérimentent un à deux des signes cliniques de fragilité et les patients fragiles qui en présentent au moins trois.

Le second concept, mis au point par Rockwood, appréhende la fragilité sous un clinique. Il reflète une accumulation de déficits physiques, psychologiques et sociaux représentant des facteurs de risques de la perte d'autonomie ou d'évènements médicaux en cascade.



Il se calcule sous la forme d'un index de fragilité qui reprend 70 items de maladies et problèmes médicaux assimilés à des déficits. Le calcul de l'index se base sur l'accumulation de ces déficits et informe le clinicien sur le nombre de problèmes qui affaiblissent les réserves du patient.

Cet index répartit les personnes âgées en deux catégories : les robustes et les fragiles. Cette échelle n'est pas applicable dès la première consultation car une évaluation gériatrique globale est un prérequis indispensable pour pouvoir compléter l'échelle.

En se basant sur les deux approches décrites ci-dessus, la Société française de Gériatrie et de Gérontologie (SFGG) a adopté en 2011 la définition suivante de la fragilité :

«La fragilité est un syndrome clinique. Il reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Le syndrome de fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'évènements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et d'entrée en institution. L'âge est un déterminant majeur de fragilité, mais n'explique pas à lui seul ce syndrome. La prise en charge des déterminants de la fragilité peut réduire ou retarder ses conséquences. Ainsi, la fragilité s'inscrirait dans un processus potentiellement réversible».

II.3. Intérêt du dépistage des fragilités

Dépister la fragilité constitue un bénéfice pour la personne âgée fragile et se mesure en termes de qualité de vie.

Grâce à un travail préventif il est possible d'éviter la perte d'autonomie. C'est également une aide à la prise de décision thérapeutique.

L'identification des personnes âgées fragiles, permet de mieux évaluer les risques des traitements lourds chez ces patients et d'estimer les chances de récupération fonctionnelle après une chirurgie et d'adapter les traitements médicamenteux afin de prévenir les complications.

Du point de vue de la santé publique, l'objectif de cette action de dépistage et de prévention de la fragilité permettrait de réduire les coûts globaux en diminuant le taux d'institutionnalisation et d'hospitalisation.



II.4. Evaluations des fragilités

Il existe de nombreux outils de dépistage permettant d'explorer tous les facteurs de risque de fragilité du patient âgé. :

- Comorbidités (CIRS G, nbre comorbidités sévères)
- État fonctionnel (ADL, IADL, GIR, continence)
- État cognitif (MMS, 5 mots)
- Humeur (mini GDS)
- État nutritionnel (poids, perte poids, IMC, MNA, albumine)
- Équilibre et risque de chute (notion chutes, HTO, Appui monopodal)



III. Fragilité et cancer : oncogériatrie

III.1. Généralités

Le nombre de cancers des personnes âgées est en augmentation d'une part du fait de l'allongement de l'espérance de vie, mais également de l'âge puisque l'incidence du cancer est 10 fois plus élevée chez les patients de plus de 65 ans.

La personne âgée présente des spécificités tant sur le plan physique que thymique, psychologique ou social.

Leur prise en charge est complexe du fait des comorbidités associées, ce qui va également conditionner le pronostic.

Chaque patient vieillit de façon inégale et l'âge physiologique varie d'un patient à l'autre pour un même âge chronologique.

L'hétérogénéité de la population âgée entraîne une difficulté à établir des recommandations de prise en charge des patients âgés atteints de cancer.

En oncologie, le concept de fragilité s'introduit dans un tel contexte. Chez ces patients fragiles, le but du traitement est surtout de pallier aux différents symptômes tout en maintenant une qualité de vie, plutôt qu'en prolongeant la vie au risque d'un déclin fonctionnel.

Une évaluation globale oncogériatrique systématique permet de dépister les patients fragiles, d'identifier les problèmes, de hiérarchiser les priorités et de personnaliser la thérapeutique en adaptant les traitements anticancéreux, en anticipant les risques spécifiques au traitement et en organisant des soins de support.

III.2. L'évaluation gériatrique approfondie (EGS)

L'EGS ou « Comprehensive Geriatric Assessment » (CGA) développée par les gériatres[7][8], est une évaluation multidimensionnelle de l'état de santé global, fondée sur des critères objectifs, à la fois cliniques et biologiques, reproductibles d'un patient à l'autre.

L'EGS repose sur l'utilisation d'échelles validées, qui tiennent compte des caractéristiques du cancer d'une part, et de l'état physiologique du patient d'autre part.

L'objectif est de dépister la fragilité de la personne malade et d'anticiper les complications évolutives attendues.



Elle permet d'identifier les patients qui peuvent recevoir et bénéficier d'un traitement anticancéreux conventionnel, et les patients à risque de toxicités et/ou trop vulnérables pour tolérer des traitements agressifs.

Un certain nombre d'études randomisées a prouvé qu'à partir du moment où l'intervention gériatrique guidée par l'EGS était réalisée, des effets positifs apparaissaient sur le devenir des patients pris en charge, notamment en terme de qualité de vie.

III.2. Le réseau HEMATOLIM

III.2.1. Présentation

Le Limousin, région du centre de la France, faisant maintenant partie de la nouvelle aquitaine a la population la plus âgée du pays.

Nous sommes confrontés à une augmentation des hémopathies malignes dans la population âgée.

En limousin le Centre de Référence de prise en charge des hémopathies malignes est le service d'hématologie et de thérapie cellulaire du CHU de Limoges.

Le réseau de soins s'est construit en collaboration avec des médecins des hôpitaux périphériques. Il regroupe 13 établissements privés ou publics au sein des 3 départements du limousin.

Un médecin coordonnateur régional et des coordonnateurs départementaux assurent le fonctionnement du système. Le réseau communique par l'intermédiaire de réunions hebdomadaires au sein des différents établissements.

III.2.2. Missions

- Favoriser l'accès au soin et permettre l'accès aux thérapeutiques innovantes,
- Coordonner les compétences autour des patients vivant en région limousin,
- Promouvoir et améliorer la qualité de prise en charge des patients,
- Participer à l'évaluation des membres et des pratiques au sein du réseau,
- Collaborer avec d'autres réseaux de soin sur les référentiels partagés et sur des thématiques de soins de support,
- Assurer l'information du grand public sur les hémopathies,
- Mettre en place des support d'information en réponse aux besoins des patients et des professionnels.



III.2.3. Outils de dépistage GERH-7 en Limousin

Aujourd'hui la prise en charge optimale des patients âgés ne se conçoit que par l'intermédiaire d'une évaluation gériatrique selon les standards CGA ou EGS. L'obstacle à la réalisation d'une telle évaluation est le temps nécessaire et le manque de gériatres disponibles.

En 2008, le réseau HEMATOLIM a construit un outil de dépistage appelé GERH-7 (annexe 1) constitué d'une série de 27 questions et données biologiques, à partir des recommandations de la SIOG, du NCCN et de l'expérience clinique.

Il évalue le statut social, l'autonomie et le risque de chute, l'état cognitif, le risque de dépression, le statut nutritionnel et le risque de polymédication.

L'outil de dépistage GERHEMATOLIM évalue en environ 10 minutes l'état de santé de nos patients âgés porteurs d'hémopathie maligne. Il peut s'intégrer facilement dans toute évaluation hématologique pré thérapeutique. Il discrimine les patients qui nécessitent vraiment une consultation spécialisée auprès du gériatre. Nous avons décidé de son application de manière systématique pour toute nouvelle prise en charge de patient porteur d'hémopathie maligne de plus de 70 ans.

Il est à usage d'infirmières entrainées à la pratique d'évaluation gériatrique. Il classe les patients en deux catégories: la première constituée de patients dépistés non fragiles candidats potentiels à une prise en charge thérapeutique standard de cette tranche d'âge et la seconde constituée de patients dépistés fragiles, candidats à une prise en charge personnalisée ou palliative.

La régionalisation progressive de cet outil a permis une homogénéisation des pratiques d'évaluation au sein des établissements prenant en charge les Patients atteints d'hémopathie maligne.

En 2009, a été mis en place une utilisation en routine pour les patients de plus de 70 ans sur les sites de Limoges (Médecine Gériatrique et Hématologie Clinique) et St Yrieix la Perche et de manière plus ponctuelle dans les autres sites du réseau.

En 2010-11, l'informatisation de l'outil de dépistage: e-GERH-7 sous la forme d'une base de données a été initiée.

Depuis juin 2010, cette base de données générée en temps réel au moment de l'utilisation de GERH-7 par les gériatres permet un accès lors des RCP, en présence du gériatre ou via vidéo-conférence.



L'évaluation gériatrique et la prise en charge spécifique coordonnée héματο gériatrique des patients atteints d'hémopathie maligne font actuellement partie des bonnes pratiques cliniques.

La création d'e-GERH-7 est une expérience originale en France permettant l'uniformisation et la comparaison des EGS au cours du parcours de soins de ces Patients.

L'utilisation des nouvelles technologies permet aussi le partage des informations concernant un même malade entre les différents sites du réseau (CHU- CH de proximité).



IV. Le myélome multiple

Le myélome ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne, due à la prolifération de plasmocytes monoclonaux dans la moelle hématopoïétique.

Ces cellules sont la forme activée des lymphocytes B. Les plasmocytes tumoraux produisent une immunoglobuline monoclonale ou un fragment d'immunoglobuline monoclonale (chaîne légère).

Dans 99% des cas le myélome est précédé par une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). L'évolution des MGUS en myélome est de l'ordre de 1% par an[9].

IV.1. Contexte épidémiologique

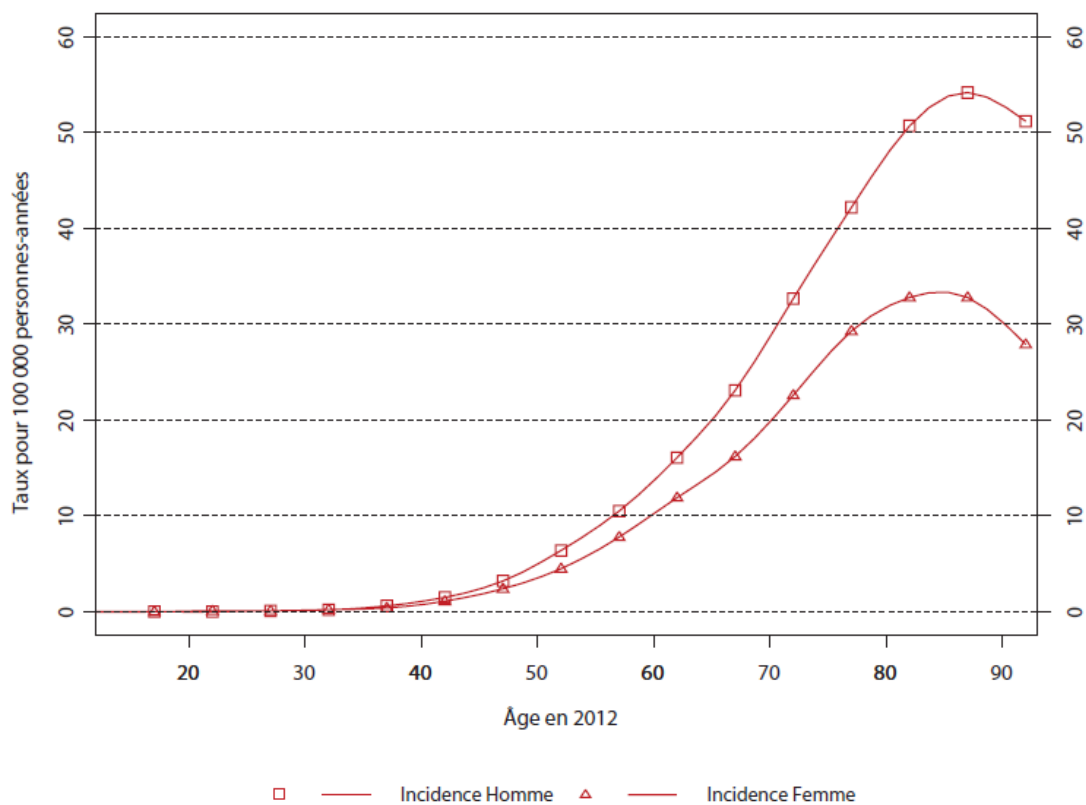
En France le myélome est la deuxième hémopathie maligne après les lymphomes non hodgkinien. Son incidence est de 4/100000 habitants par an, soit 2500 à 3000 nouveaux cas par an en France.

Cette incidence représente 1% à 2% de l'ensemble des cancers et 15% des hémopathies malignes[10].

Le taux de survie a 5 ans est de 29% chez l'homme et 33% chez la femme. Le diagnostic de myélome est rare avant 40 ans(3%), l'âge médian de diagnostic est de 65 ans. L'âge moyen de diagnostic est de 70 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme[11].



Figure 4 : Incidence du myélome en France en 2012



En limousin on recense une médiane de 32 à 50 nouveaux cas par an chez les femmes et 31 à 51 nouveaux cas par an chez les hommes entre 2008 et 2010 [12].

Pour les patients de 70 à 80 ans la médiane de survie est de 50% à 6 ans, pour les patients de plus de 80 ans la médiane de survie est de 50% à 2 ans et de 45% à 3 ans[12].

Le myélome est une maladie incurable à ce jour. La survie à 5 ans est de 54%, estimée à 27% à 10 ans. [13]

IV.2. Facteurs de risques du myélome

L'incidence du myélome multiple augmente avec l'âge, seulement 3% de myélome avant 40 ans.

Le sexe masculin est également un facteur de risque puisque la maladie touche 4 hommes pour 3 femmes.

On note un risque multiplié par 2 pour les patients d'origine africaine vs patients d'origine caucasienne.



L'exposition aux radiations ionisantes liées à des expositions accidentelles et également une exposition professionnelle aux pesticides ont également un impact sur le risque de développement de la maladie.

D'après des études récentes il est supposé qu'une origine héréditaire pourrait avoir sa place dans les facteurs de risque de myélome multiple, des recherches supplémentaires sont en cours [14]–[17].

IV.3. Diagnostic du myélome:

Le myélome multiple peut être évoqué devant des symptômes, ou être découvert fortuitement lors d'examens biologiques ou radiologiques.

Les examens permettant d'orienter le diagnostic sont : myélogramme, EPS, VS, calcémie, radiographie, IRM [9].

Le diagnostic de myélome est posé en fonction de deux critères :

- La présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration
- La présence d'un plasmocyte médullaire supérieure à 10 %.

Le caractère symptomatique du myélome (dont dépend l'indication d'un traitement) repose sur l'existence d'au moins un symptôme clinique ou d'une atteinte d'organe défini par les critères CRAB : hypercalcémie (C), insuffisance rénale (R), anémie (A) et atteinte osseuse (B).

Tableau 1 : Formes cliniques du myélome

MGUS	Pas de symptômes (pas de critère CRAB)	Ig monoclonale <30g/L et Plasmocytose médullaire <10%
Myélome asymptomatique	Pas de symptôme (pas de critère CRAB)	Ig monoclonale > 30g/L et/ou Plasmocytose médullaire >10%
Myélome symptomatique	Symptômes (critères CRAB)	Ig monoclonale > 30g/L et/ou Plasmocytose médullaire >10%

Légende : MGUS = gammopathie de signification indéterminée

IV.4. Pronostic de la maladie

Classification de Durie et Salmon (tableau 2) : utilisée depuis de nombreuses années, cette classification donne une bonne appréciation du pronostic et notamment de la survie du patient ainsi que de la masse tumorale. Elle est utilisée pour orienter le choix thérapeutique.

Score ISS (tableau 3) : classification plus récente, elle permet d'évaluer la cinétique tumorale et d'estimer une durée de survie en mois[9], [17].

Tableau 2 : Classification de Durie et Salmon

Stade I	<p style="text-align: center;">Myélome de faible masse tumorale</p> <p style="text-align: center;">Présence de tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hémoglobine > 10 g/dL ○ Calcémie < ou = 3 mmol/L ○ Os normal ou un seul plasmocytome osseux ○ Faible taux d'immunoglobuline monoclonale : <ul style="list-style-type: none"> - IgG sérique < 50 g/L - IgA sérique < 30 g/L ○ Protéinurie monoclonale < 4 g/24 h
Stade II	<p style="text-align: center;">Myélome de masse tumorale intermédiaire</p> <p style="text-align: center;">Regroupe les myélomes multiples ne répondant ni aux critères de stade I, ni aux critères de stade III</p>
Stade III	<p style="text-align: center;">Myélome de forte masse tumorale</p> <p style="text-align: center;">Présence d'un ou plusieurs des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hémoglobine < 8,5 g/dL ○ Calcémie > 3 mmol/L ○ Atteinte ostéolytique multiple ○ Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale : <ul style="list-style-type: none"> - IgG sérique > 70 g/L - IgA sérique > 50 g/L ○ protéinurie monoclonale > 12 g/24 h
	Sous-classification selon la fonction rénale
Stade A	○ Créatinine < 20 mg/L
Stade B	○ Créatinine > ou = 20 mg/L

Légende : IgA = immunoglobuline A, IgG = Immunoglobuline G



Tableau 3 : Score ISS

Stade	Critères	Survie (médiane)
I	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/L} + \text{Alb} \geq 35 \text{ g/L}$	62 mois
II	$3,5 \text{ mg/L} < \beta 2m < 5,5 \text{ mg/L}$ Ou $\beta 2m < 3,5 \text{ mg/L} \text{ et Alb} < 35 \text{ g/L}$	44 mois
III	$\beta 2m \geq 5,5 \text{ mg/l}$	29 mois

Légende : $\beta 2m$ = $\beta 2$ microglobuline, Alb = Albumine

IV.5. Traitement du myélome

Cette partie ne s'intéresse qu'aux traitements des patients de plus de 65 ans et excluant traitements intensifs et autogreffes.

Le traitement ne concerne que les myélomes symptomatiques. L'hémopathie asymptomatique sera simplement surveillée de manière pluri annuelle ou en fonction de l'évolution de la symptomatologie clinique et biologique [9].

IV.5.1. Historique des traitements

De manière anecdotique on retrouve les premiers traitements du myélome dans les années 1840 à base de rhubarbe et zestes d'orange, également des saignées et des traitements à base de quinine qui semblaient apporter une amélioration sur le plan des douleurs.

Près d'un siècle plus tard on retrouve des manuels de médecine vers 1946 faisant état de quelques améliorations grâce à l'utilisation de la radiothérapie.

L'utilisation de l'uréthane à partir de 1947 avait semblé apporter des réponses, pourtant un essai thérapeutique réalisé contre placebo, montra malheureusement la supériorité du placebo sur la survie.

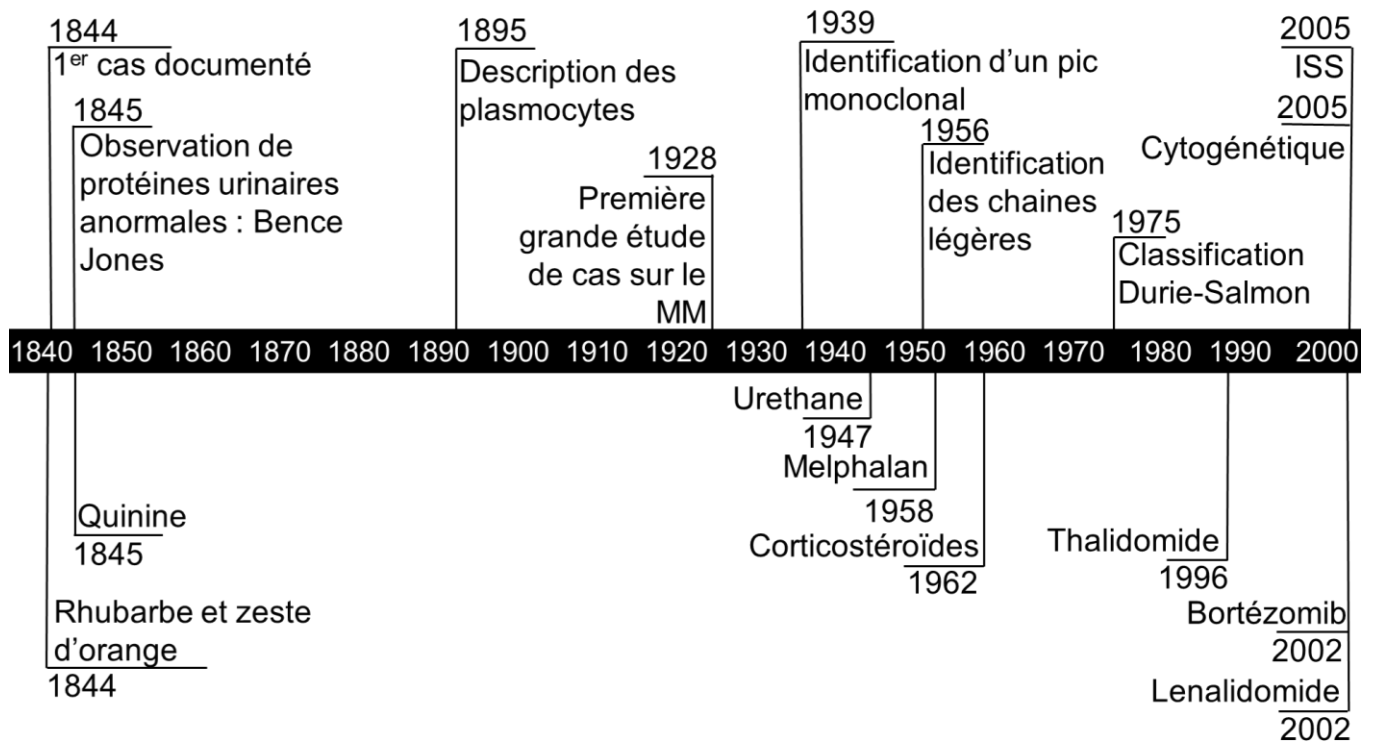
A la fin des années 50 fut publié le premier cas d'amélioration du devenir des malades avec un traitement à base de Melphalan, la survie moyenne passant de 7 mois à 18 mois.

Raymond Alexianan proposa dans les années 70 une combinaison de Melphalan avec de fortes doses de Prednisone sur un temps réduit. Cette association permis d'obtenir une survie moyenne de 30 à 36 mois. Ce traitement resta le traitement de base pendant plus de 20 ans.



Dans les années 2000 l'apparition de nouveaux agents tels que l'inhibiteur du protéasome Bortézomib et les immunomodulateurs Thalidomide et Lénalidomide constitue un réel progrès dans la prise en charge du myélome.

Figure 5 : Historique des traitements du myélome



Légende : ISS = international staging system, MM = myélome multiple



IV.5.2. Thérapeutiques actuelles

Tableau 4 : Traitements du myélome

Famille de traitement	Pharmacodynamie	Molécules
Alkylants	Formation de radicaux alkyles créant des liaisons covalentes avec ADN ou ARN Interfèrent avec processus de la division cellulaire provoquant son arrêt	Melphalan (Alkéran®) PO Cyclophosphamide (Endoxan®) PO Bendamustine IV
Inhibiteurs du protéasome	Biothérapie, dirigée contre des cibles moléculaires présentes dans les cellules cancéreuses Blocage du protéasome Accélération de l'apoptose des cellules tumorales	Bortézomib (Velcade®) IV ou SC Carfilzomib (Kyprolis®) IV Ixazomib (Ninlaro®) PO
IMiD	Anti-angiogénique Anti-inflammatoire Antitumoral Propriété immunomodulatrice	Thalidomide PO Lénalidomide (Revlimid®) PO Pomalidomide (Imnovid®) PO
Inhibiteur de l'histone désacétylase	Effet cytostatique Induction de l'apoptose des cellules cancéreuses	Panobinostat (Faridak®) PO
Anticorps monoclonaux anti CD38	Sérothérapie, neutralise les antigènes de la cellule tumorale provoquant son apoptose	Daratumumab (Darzalex®) IV Elotuzumab (Eplciti®) IV
Corticoïdes	Anti-inflammatoire Immunosupresseur Utilisé comme adjuvant à la chimiothérapie	Dexaméthasone prednisone

Légende : PO = per-os, IV = intra-veineux, SC = sous cutané, IMiD = médicaments immunomodulateurs.

Concernant les différents traitements du myélome ces dernières années ont vu le développement de nouvelles molécules, notamment des chimiothérapies orales. L'avènement de ces nouveaux traitements a permis un allongement de la durée des périodes de rémission de la maladie, une augmentation de la durée de la survie et l'amélioration de la qualité de vie. Ils ont modifié le parcours de soins en augmentant le nombre de prises en charge ambulatoires.

IV.5.3. Toxicité des traitements

Afin d'homogénéiser le langage entre les différents thérapeutiques, l'OMS a publié des tables de toxicité qui concernent différents appareils et différentes fonctions. Les toxicités sont classées en grade de 0 à 4. Le grade 0 représente l'absence de toxicité, les grades 1 et 2 représentent des troubles légers à moyen sans impact sur la vie quotidienne. À partir des grades 3 et 4 les toxicités sont plus invalidantes et nécessitent une prise en charge thérapeutique, voire même une surveillance en milieu hospitalier devant la gravité des symptômes. (Annexe 2)

IV.5.4. Les thérapeutiques adjuvantes

- Antalgiques : tous les paliers en fonction de l'EVA, contre-indication des AINS en raison du risque d'insuffisance rénale.
- Biphosphonates : Pour la prévention et le traitement des douleurs osseuses. Il est essentiel d'être vigilant sur l'état bucco-dentaire des patients devant le risque important d'ostéonécrose de la mâchoire.
- G-CSF et EPO : facteurs de croissance hématopoïétiques. Respectivement en prévention ou en traitement de la leuco-neutropénie ($PNN < 1500/mm^3$) et de l'anémie ($Hb < 12g/dL$).
- Transfusions plaquettaires et culots globulaires : en cas de thrombopénie profonde (< 20000 plaquettes) ou symptômes hémorragiques. Si anémie marquée non contrôlée par les facteurs de croissance.
- Traitements antibiotiques et antiviraux : en prophylaxie anti-infectieuse notamment Oracilline, Bactrim et Zelitrex.
- Antiagrégants plaquettaires et anticoagulants : peuvent être introduits devant le risque thrombotique non négligeable dans le myélome.



V. Etude

V.1. Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude est de décrire le parcours de soin d'une cohorte de patients, inclus dans la base de données gériatrique du Limousin, âgés de plus de 65 ans, atteints de myélome symptomatique, non éligibles à un traitement intensif et pris en charge au CHU de Limoges.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer pendant le parcours de soins :

- la fréquence et la nature des toxicités thérapeutiques,
- la fréquence et les motifs de ré-hospitalisations non programmées,
- les caractéristiques de la population de myélome prise en charge au CHU de Limoges comparativement aux cohortes de populations internationales publiées,
- la fréquence de l'évaluation gériatrique dans cette population âgée et son impact,
- le devenir de ces patients.

V.2. Matériel et Méthode

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique menée au CHU de Limoges de janvier 2013 à décembre 2016.

Patients :

Tous les patients de plus de 65 ans atteints de myélome symptomatique (selon les critères CRAB) justifiant une prise en charge thérapeutique et non éligibles à un traitement intensif.

Le consentement des patients a été recueilli oralement et un registre des refus tenu à jour pour une analyse qualitative si besoin.

Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude tous les patients consécutifs présentant les critères suivants :

- Un âge supérieur ou égal à 65 ans,
- Ayant des critères diagnostics de myélome symptomatique définis par les critères CRAB,
- prise en charge au CHU de Limoges ou dans le réseau HEMATOLIM,
- ayant été inclus ou non dans un protocole de recherche clinique,
- ayant donné un consentement éclairé sous forme orale.

Ont été exclus les patients âgés de moins de 65 ans, les patients ne répondant pas aux critères diagnostic CRAB, les patients ayant une prise en charge intensive ou palliative, les patients

ayant refusé d'être intégrés à l'étude, ainsi que les patients sous tutelle et curatelle. Ainsi que ceux dont les données et le suivi étaient insuffisants.

Collecte des données

La collecte des caractéristiques épidémiologiques, démographiques, hématologiques, gériatriques a été réalisée par une équipe multidisciplinaire comprenant gériatres et infirmières formés à l'hémato-gériatrie.

Les données concernant les dates de RCP, le mode de prise en charge, les choix thérapeutiques, le nombre de cure, les événements intercurrents (toxicités significatives et ré-hospitalisation) sont recueillis à partir de l'analyse du dossier médical informatisé mais aussi lors des entretiens avec les patients à l'occasion de leur venue pour les cycles suivants.

Un dépistage gériatrique est exécuté par une infirmière formée à l'hémato gériatrie en utilisant l'outil GERH-7 (7 Items explorant les champs social, cognitif, nutritionnel, thymique, polymédication et autonomie). Tous les patients dont le score était $> 2/10$ (=unfit ou frail) étaient adressés pour une évaluation (EGS) par un gériatre. Les autres (≤ 2 =fit) bénéficiaient d'une prise en charge standard.

Le mode de prise en charge lors de la première cure était mentionné et pris en compte pour l'étude.

La base de donnée a été actualisée pour ce travail jusqu'à 31 décembre 2016, par analyse du dossier informatisé et prise de contact avec le médecin traitant.

Analyse statistique

Les données ont été recueillies dans une base anonymisée à l'aide d'un tableur Excel.

Les variables quantitatives ont été décrites selon moyenne \pm écart type ou médiane et intervalle interquartile, et sous la forme d'histogrammes. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs, pourcentages et intervalles de confiance 95% calculés selon la méthode exacte. L'utilisation de l'approximation par la loi normale n'était pas possible compte tenu du non-respect de ses conditions d'application. Un diagramme de flux des patients a été élaboré.

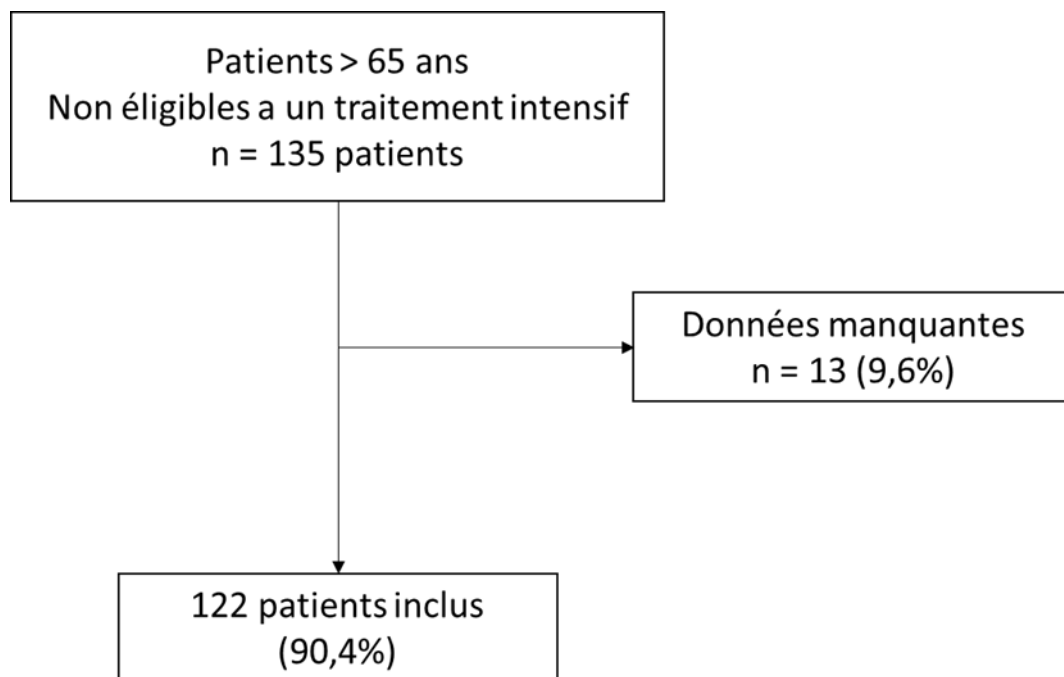


V.3. Résultats

V.3.1. Caractéristiques de la population

Dans la base de données de l'unité de recherche clinique des sujets atteints d'hémopathies malignes, 135 patients âgés de plus de 65 ans répondent aux critères d'éligibilité et sont analysables, seuls 13 patients sont exclus pour données insuffisantes.

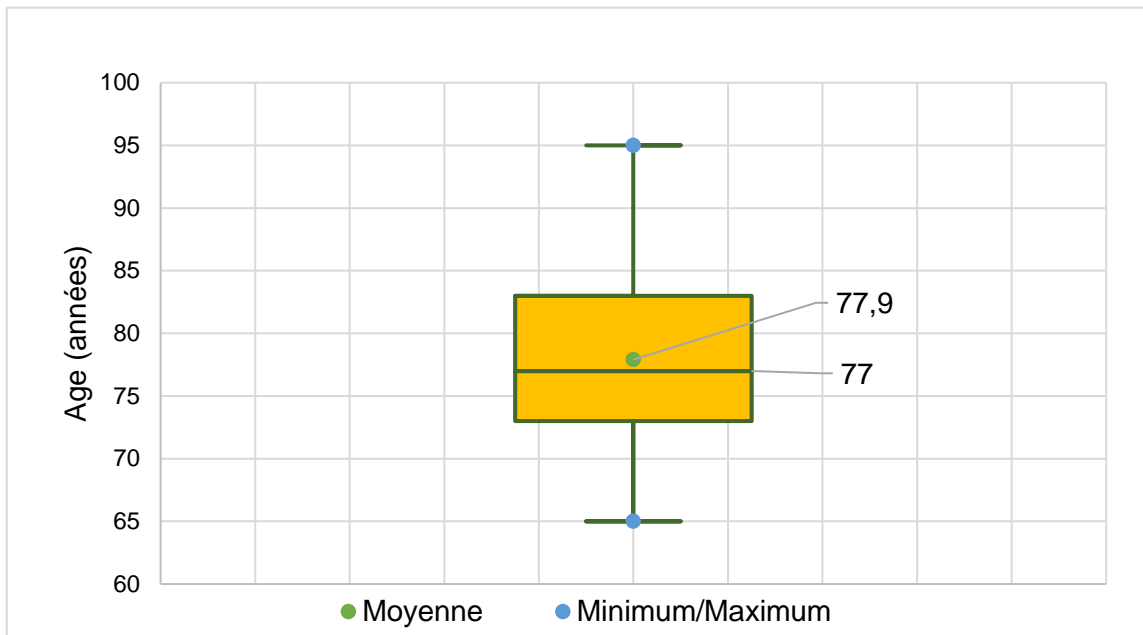
Figure 6 : Diagramme de flux de l'étude



Parmi les 122 patients on différencie 56% (n= 68) de femmes et 44% (n= 54) d'hommes. L'âge médian de la cohorte est de 77 ans et l'âge moyen de 77.9 ±6,3 ans (Fig.7)



Figure 7 : Ages moyen et médian au diagnostic



Les patients ont été classés en 3 différentes tranches d'âge, La majorité des patients était dans la catégorie des patients âgés de 75 à 84 ans qui représentait 55% (n=67) des patients.

Figure 8 : Répartition de la population par tranches d'âges et de sexes

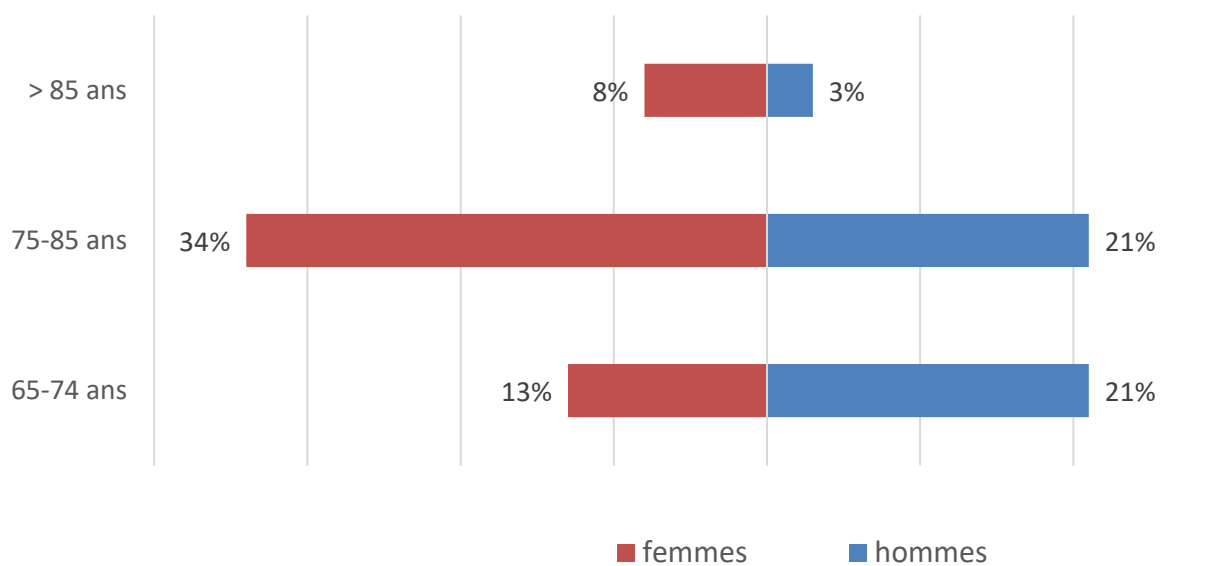


Tableau 5 : Données de caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques des patients	Population étudiée % (n= 122)
Sexe	
Homme	44% n= 54
femme	56% n= 68
Sex-ratio	0.79
Age au diagnostic	
65-74	34% n= 41
75-85	55% n=67
>85	11% n=14
Lieu de vie au diagnostic	
Domicile	68% (n=83)
Institution	17% (n=21)
Chez un proche	3% (n=3)
Statut marital	
mariés	56% (n=68)
veufs	20% (n=21)
célibataires	8% (n=10)
concubinage	6% (n=8)
Département d'origine (Fig.9)	
Haute-Vienne	52% (n=64)
Creuse	20% (n=25)
Corrèze	15% (n=18)
Autre	13% (n=24)
Première ligne de traitement	100% n=122
Temps (mois) du diagnostic au traitement	5 mois
Deuxième ligne de traitement	68% n =83
Temps (mois) du diagnostic au traitement	18.7 mois
Temps (mois) fin L1 début L2	8.5 mois



Figure 9 : Départements d'origine des patients (%)

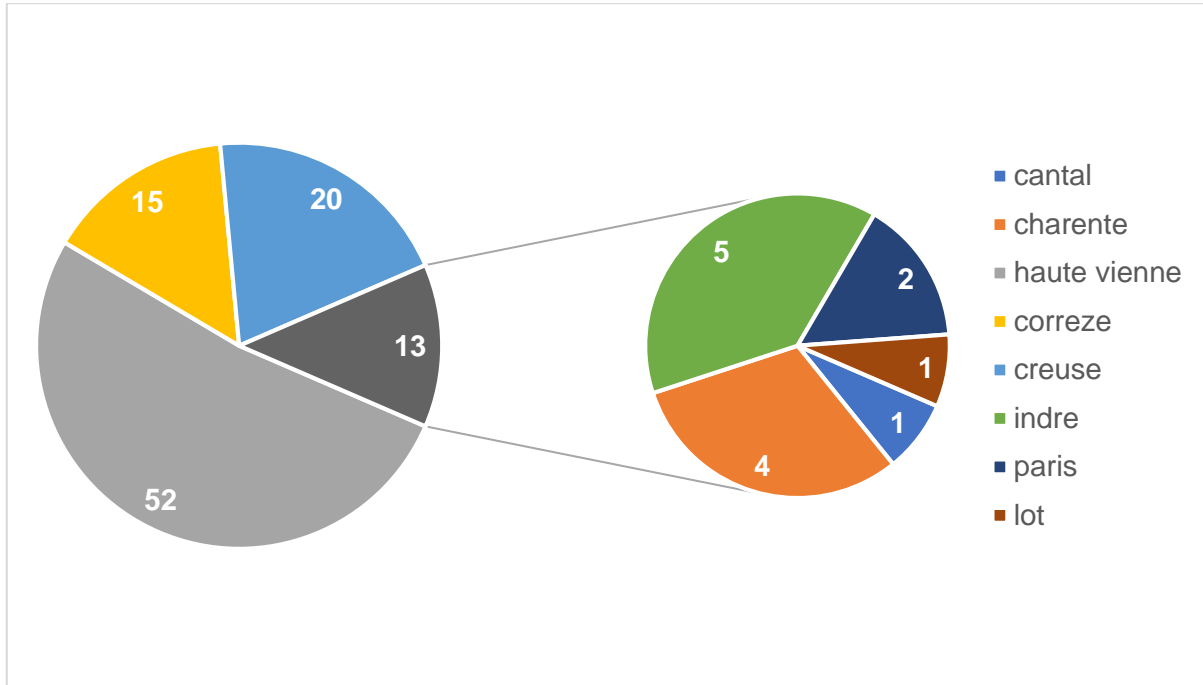


Tableau 6 : Données d'autonomie et données sociales de la population étudiée

Données d'autonomie	Population % (n=122)
ADL < 4	61% (n=74)
ADL ≥ 4	39% (n=48)
IADL < 5	54% (n=66)
IADL ≥ 5	46% (n=56)
Données sociales	
Les aides au diagnostic	
Aucune aide	51% (n=62)
>2 aides	10% (n=12)
Aide-ménagère	24% (n=29)
Les aides après 1^{ère} ligne	
Aucune aide	42% (n=51)
>2 aides	18% (n=22)
Aide-ménagère	31% (n=38)

Légende : ADL : activities of daily living, IADL : instrumental activities of daily living.
(Description des questionnaires ADL et IADL en annexe 3)

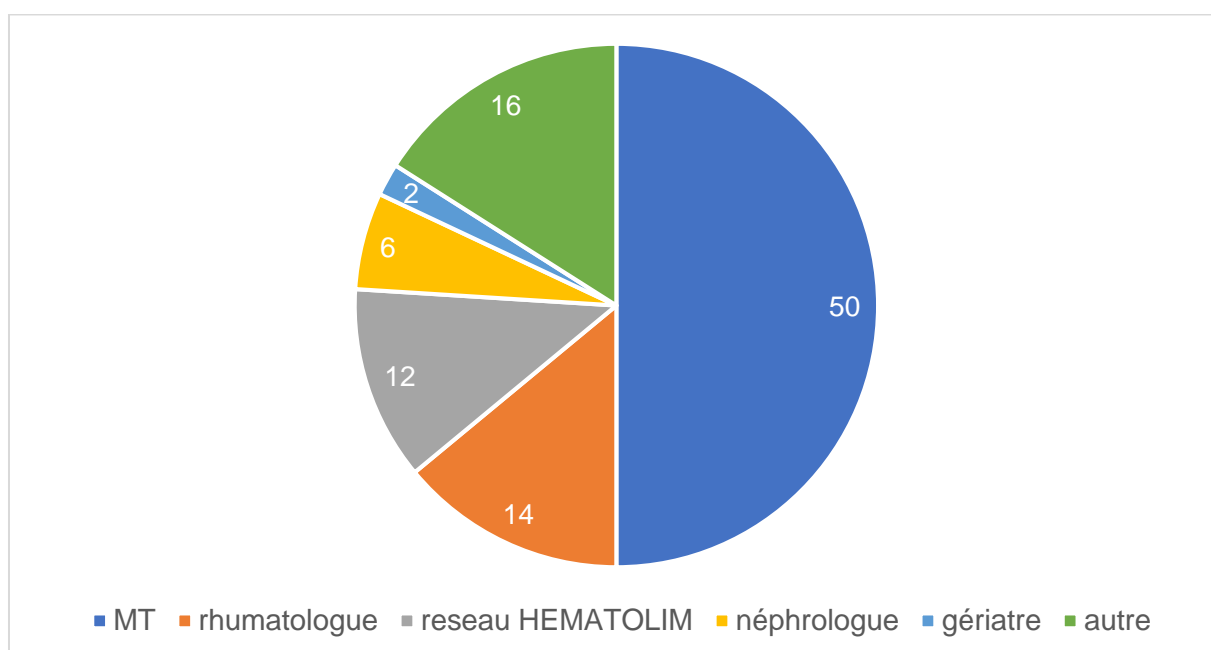


Entre le diagnostic et la fin du traitement on observe une diminution du nombre de patients sans aide respectivement 51% (n=62) et 42% (n=51) , résultat non significatif (p=0.07) mais avec une tendance à l'amélioration.

Les patients sont adressés par (fig.10) :

- pour 50% (n=61) le médecin traitant,
- pour 14% (n=17) un rhumatologue,
- et pour 12% (n=15) un médecin du réseau HEMATOLIM.

Figure 10 : Médecins adresseurs (%)



Légende : MT = médecin traitant

Les antécédents et comorbidités principales des patients sont :

- 49% (n=60) origine cardiovasculaire
- 24% (n = 29) un diabète
- 18% (n = 22) un autre cancer

Dans cette cohorte 20.4% (n=25) des patients n'avaient aucun antécédent, avec une médiane d'âge de 77 ans.

La médiane d'âge des patients présentant des comorbidités associées est de 78 ans, il n'existe pas de différence d'âge significative entre ces deux populations (p=0.23).

V.3.2. Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de la maladie au diagnostic initial

D'un point de vue clinique les données principales sont rassemblées dans le Tableau 7.

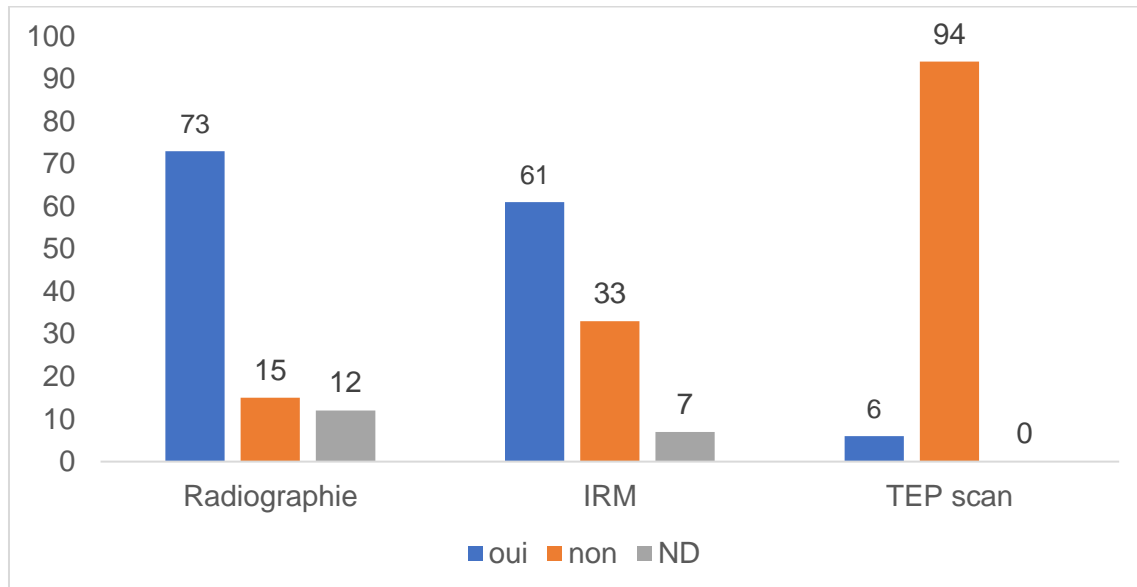
Tableau 7 : Données principales des caractéristiques de la maladie au diagnostic

Caractéristiques de la maladie	Patients % (n=122)
Circonstances diagnostic	
Douleurs osseuses	53% n=65
Fractures vertébrales	23% n=28
Autres fractures	31% n=38
Fractures > 2	44% n=52
Anémie	30% n=38
Hypercalcémie	19% n=23
PS	
0-2	67% n=82
>2	8% n= 10
ND	25% n=30
ISS	
I	16% n=20
II	11% n=13
III	55% n=67
ND	18% n=22
Caractéristiques biologiques	
Hb < 8.5 g/dL	11% n=14
Créatininémie > 177µmol/L (>2mg/dL)	11% n=14
Calcémie > 3 mmol/L	12% n=10
Albuminémie < 35 mmol/L	41% n=48
β2microglobuline > 5.5mg/L	27% n=33
LDH > 300 UI	15% n=18

Légende : PS = performance status (descriptif en annexe 4), ISS = International staging system

Les imageries réalisées pour le diagnostic, différenciées dans la figure 11, sont essentiellement des radiographies standard pour 73% (n=89) des patients et IRM pour 61% (n=74).

Figure 11 : Imageries au diagnostic (%)



V.3.3. Etude des traitements, des toxicités et des prises en charge

V.3.3.1 Première ligne de chimiothérapie, choix thérapeutiques

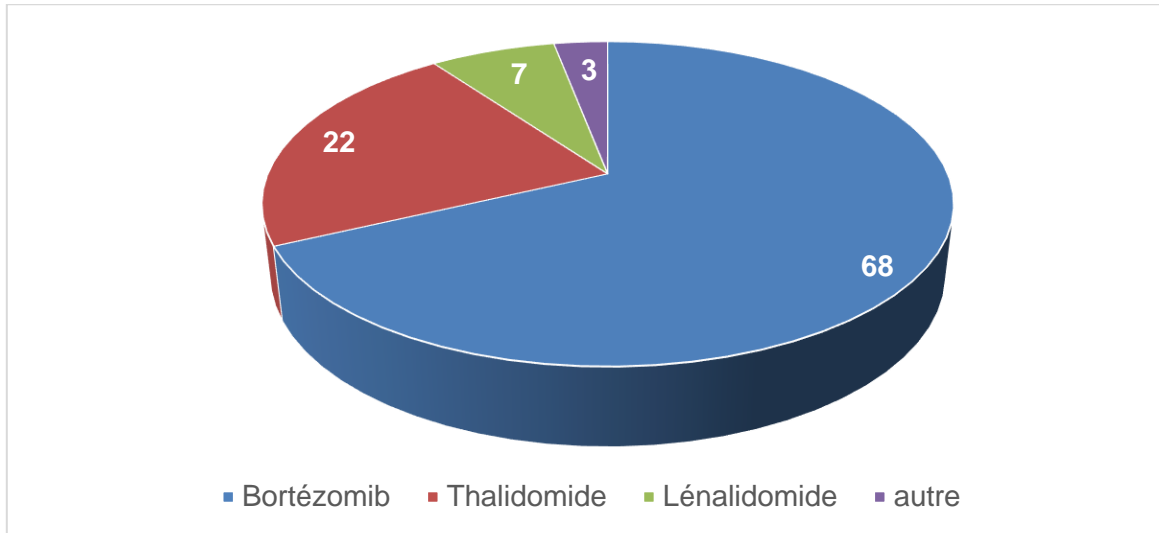
Sur la période étudiée on répertorie 1476 dossiers discutés en RCP représentant 478 patients, au cours de 201 RCP au total, un gériatre a participé à 163 d'entre elles.

La première ligne de chimiothérapie de ces patients a comporté un traitement :

- à base de Bortézomib dans 68% (n=82) en association avec différentes molécules principalement Melphalan et prednisone dans 36.9% (n=45),
- dans 22% (n=27) à base de thalidomide seul ou en association essentiellement Melphalan et Prednidone,
- dans 7% (n=9) à base de Lenalidomide en association à Dexaméthasone,
- et dans 3% (n=4) des cas par une molécule innovante protocolaire autre (type Daratumumab).

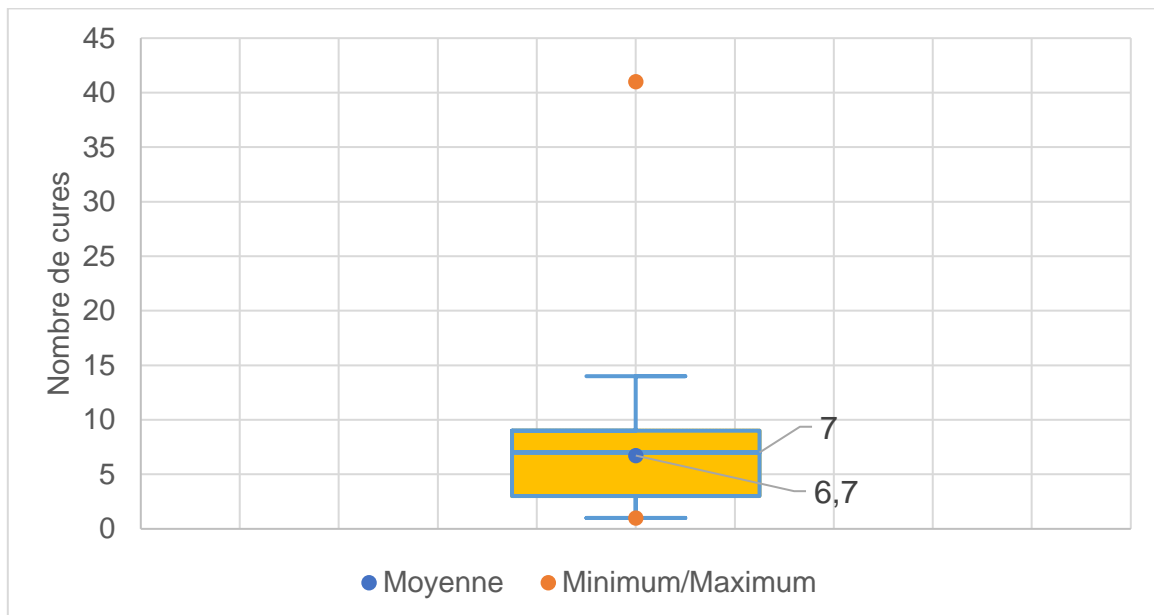
Sur les 122 patients sélectionnés, seulement 11% (n=13) des patients ont été inclus dans un protocole de recherche clinique. L'âge moyen était de 77.9 ans avec un écart type de ± 6.3 ans, et une médiane d'âge à 77 ans c'est-à-dire non significativement de la médiane d'âge de la cohorte des patients non protocolaire.

Figure 12 : Traitements de première ligne (%)



Les patients de cette série ont bénéficié d'une moyenne de 6.7 cures +/- 4.7 cures et une médiane de 7 cures. Avec des valeurs extrêmes entre 1 et 41 cures.

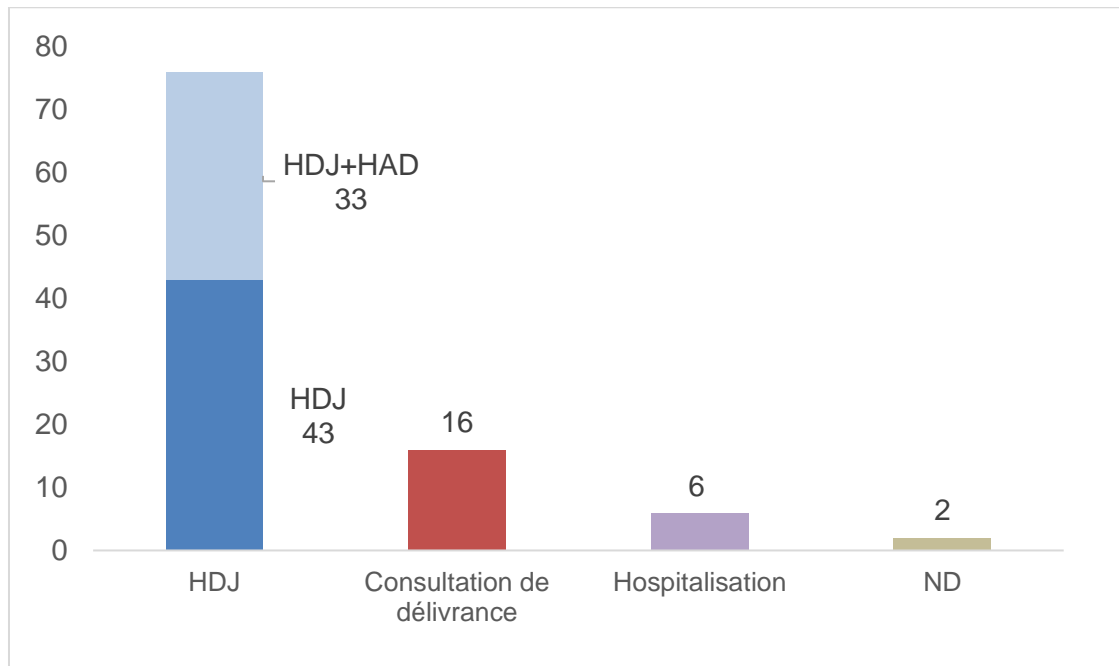
Figure 13 : Nombre de cures en 1ère ligne de traitement



Le mode de prise en charge de ces patients est en majorité ambulatoire :

- en hospitalisation de jour pour 76% (n= 92) dont 33%(n=40) en association avec l'HAD,
- en consultation avec délivrance pour 16% (n=19),
- l'hospitalisation ne concerne que 6% (n=7) des patients.

Figure 14 : Mode de prise en charge en 1ère ligne de traitement (%)



Légende : HDJ = hôpital de jour, HAD = hospitalisation à domicile, ND = non déterminé

V.3.3.2 Première ligne de traitement, toxicités

Après l'introduction des différents traitements de première ligne 72% (n=88) ont présenté des toxicités, dont 46% (n=56) des toxicités significatives de grade >3

- 55% (n=36/56) de toxicité hématologique,
- 27% (n=15/56) de toxicités infectieuses,
- 25% (n=14/56) de toxicités cutanées,
- 20% (n=11/56) de toxicités neurologiques.

Les ré-hospitalisations observées pouvant être multi factorielles, en lien avec les complications de la maladie ou les toxicités liées à la chimiothérapie de première ligne pour 19% (n=23) des patients. L'âge médian des patients hospitalisés est de 80 ans. Ces patients sont significativement plus âgés que les patients non réhospitalisés (p=0.01).



Les motifs d'hospitalisation étaient liés à :

- des décompensations cardiaques dans 39% (n=9/23)
- des complications infectieuses dans 30% (n=7/23),
- des épisodes d'insuffisances rénales dans 9% (n=2/23),
- et une cause autre dans 26% n=6/23.

Parmi les patients hospitalisés et comorbidités

- 70% n=16/23 avaient des antécédents de troubles cardiaques,
- 49% n=11/23 présentaient plus de 3 comorbidités,
- 22% n=5/23 étaient diabétiques,
- 9% n=2/23 ne présentaient aucune comorbidité associée.

Les patients n'ayant pas reçu de deuxième ligne de chimiothérapie 32% (n=39) on retrouvait :

- 49% (n=19/39) de patients en rémission,
- 44% (n=17/39) de patients décédés après la première ligne de traitement,
- et 8% (n= 3/39) ne sont pas évaluables car toujours en cours de traitement.

Les motifs de décès après la première ligne de traitement sont :

- myélome évolutif 41% (n=7/17),
- cardiovasculaire 29%(n=5/17),
- sepsis sévère 18% (n= 3/17),
- IR terminale 6% (n=1/17),
- ND 6% (n=1/17).

V.3.3.3 Deuxième ligne de traitement, choix thérapeutiques

Parmi l'ensemble des patients 68% (n= 83) ont bénéficié d'une deuxième ligne de traitement.

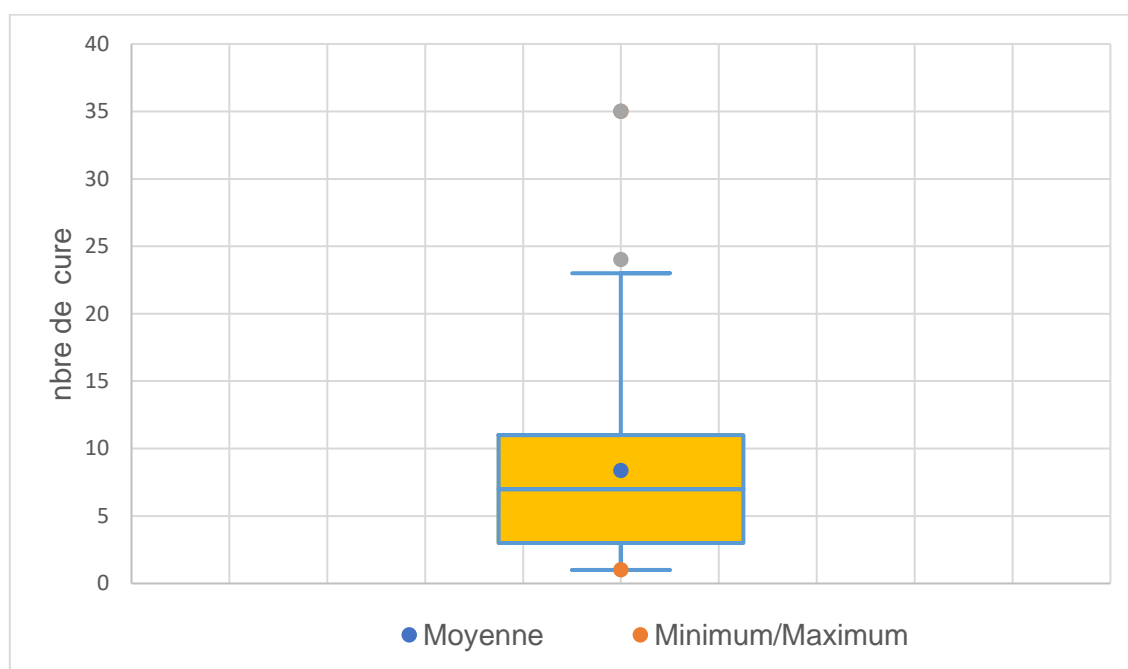
Les traitements principaux en deuxième ligne de traitement sont :

- Lenalidomide en association avec la Dexamétasone pour 42% (n=51) des patients,
- Bortezomib pour 21% (n= 26) en association à différentes molécules, principalement Melphalan et prednisone,
- autre traitement 5% (n=6).

Le nombre moyen de cures était de 8.35 pour la deuxième ligne de chimiothérapie avec ± 6.67 cures et une médiane de 7 cures, avec des valeurs extrêmes entre 1 et 35 cures.



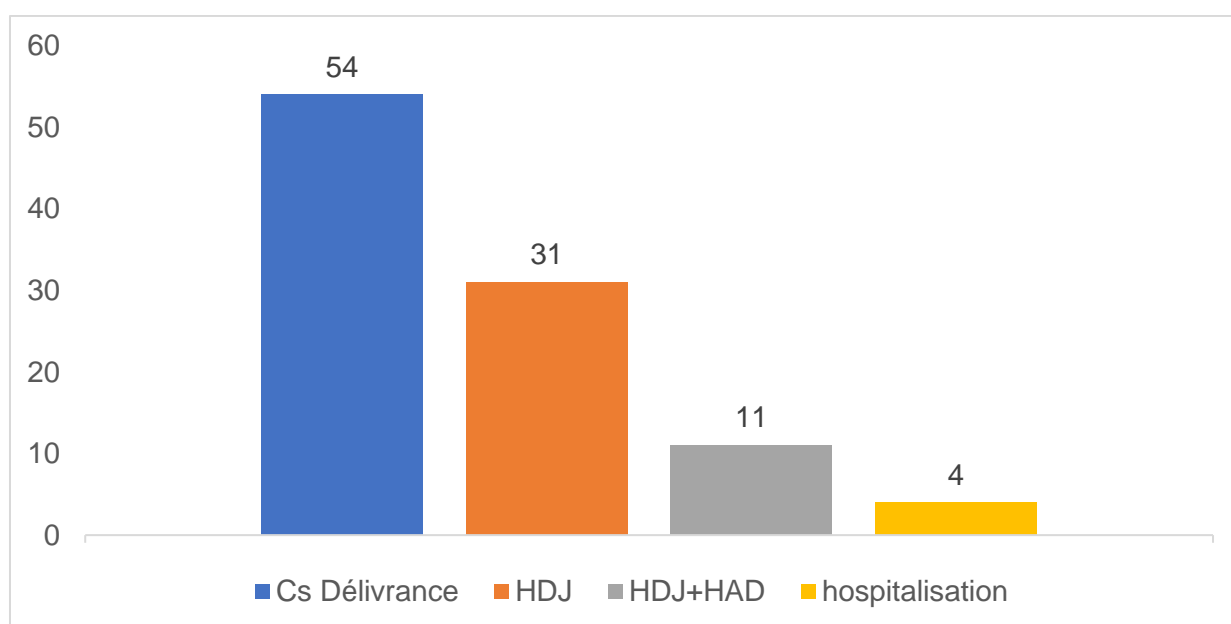
Figure 15 : Nombre de cures en 2ème ligne de traitement



Le mode de prise en charge représenté dans la figure 16 est majoritairement ambulatoire :

- 54% (n= 45/83) de patients vus en consultation de délivrance,
- 31% (n= 26/83) de patients pris en charge en hospitalisation de jour,
- 11% (n=9/83) pris en charge en hospitalisation de jour conjointement avec l'hospitalisation à domicile,
- l'hospitalisation ne représente que 4% (n= 3/83) des patients.

Figure 16 : Mode de prise en charge en 2ème ligne de traitement (%)



Légende : HDJ = hôpital de jour, HAD = hospitalisation à domicile

V.3.3.4 Deuxième ligne de traitement, toxicités

Au cours de la deuxième ligne 61.5% (n= 51/83) des patients ont présenté des toxicités significatives dont :

- 47% (n= 24/51) de toxicités hématologiques,
- 27% (n=14/51) de toxicités infectieuses,
- 12% (n=6/51) de toxicités cardio-vasculaires, dont 4 évènements thrombo-embolique, sous Revlimid : 2 embolies pulmonaires (1 fatale) et 2 TVP.
- et 15% (n= 8/51) de toxicités cutanées.

Les complications de la maladie ainsi que les toxicités liées aux traitements de deuxième ligne ont entraîné une hospitalisation pour 14.5% (n=12/83) des patients.

Les motifs d'hospitalisation étaient liés à :

- des complications d'origine cardiaque dans 42% (n = 5/12),
- des complications infectieuses dans 33% (n = 4/12),
- et 25% (n=3/12) de causes autres (AEG, troubles digestifs et hyponatrémie).

Parmi les patients hospitalisés :

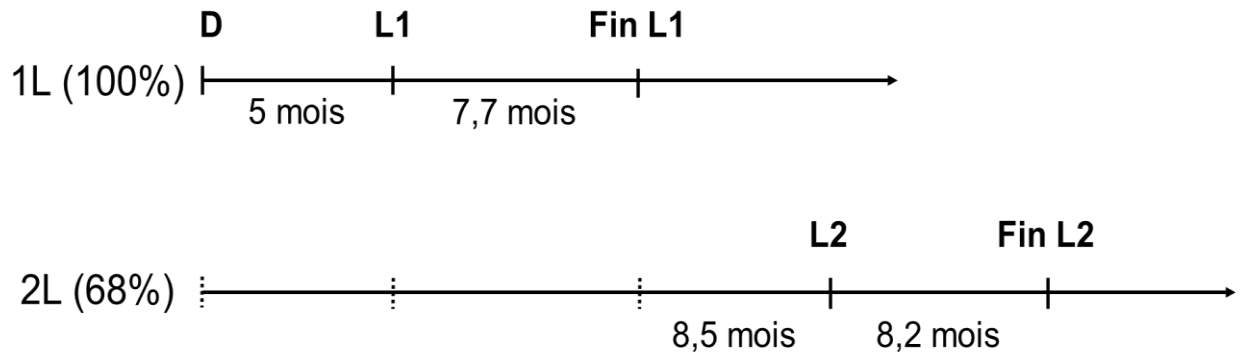
- 83% (n=10/12) présentaient des comorbidités cardio-vasculaires,
- 17%(n=2/12) étaient diabétiques et présentaient des antécédents d'origine hépatique à taux égale,
- 17% (n=2/12) présentaient plus de 3 comorbidités,
- 25% (n=3/12) ne présentaient aucune comorbidité associée.

Au total , 68% des patients ont accédé à la 2^{ème} ligne de traitements, 41% à la 3^{ème} ligne et 26% à la 4^{ème} ligne.



V.3.4. Parcours de soin et dernières nouvelles

Figure 17 : Durée de traitements et de rémission en 1ère et 2ème lignes de chimiothérapies



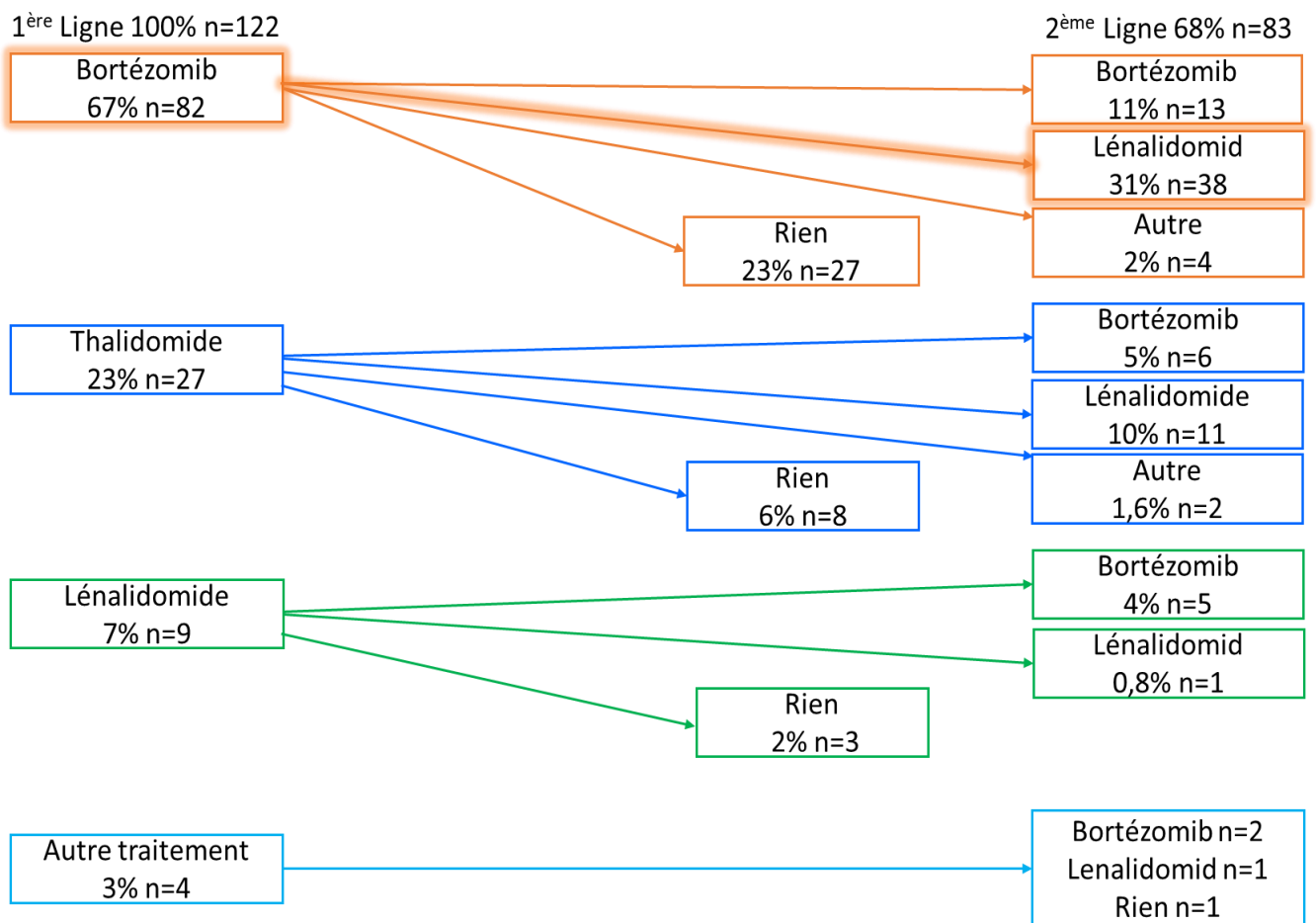
Légende : L = ligne de traitement

On observe une durée moyenne de 5 mois entre le diagnostic et le début de la première ligne de traitement.

Les durées moyennes de traitement en 1^{ère} et 2^{ème} ligne sont respectivement de 7,7 mois et 8,2 mois.

La durée moyenne de rémission entre les deux lignes de traitement est de 8,5 mois.

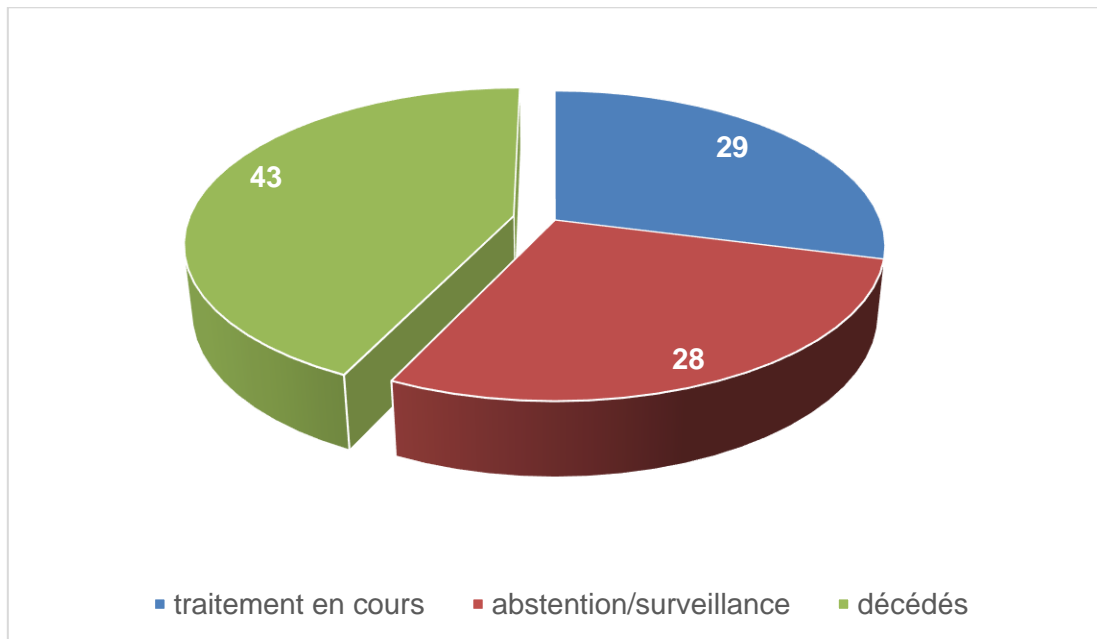
Figure 18 : Arborisation des associations de 1ère et 2ème lignes de chimiothérapies



Après une médiane de suivi de 29 mois, les dernières nouvelles retrouvaient (figure 19) :

- 57% (n= 69) des patients vivants, dont 29% (n= 35) toujours en cours de traitement et 28%(n= 34) en abstention thérapeutique,
- 43% (n=53) décédés.

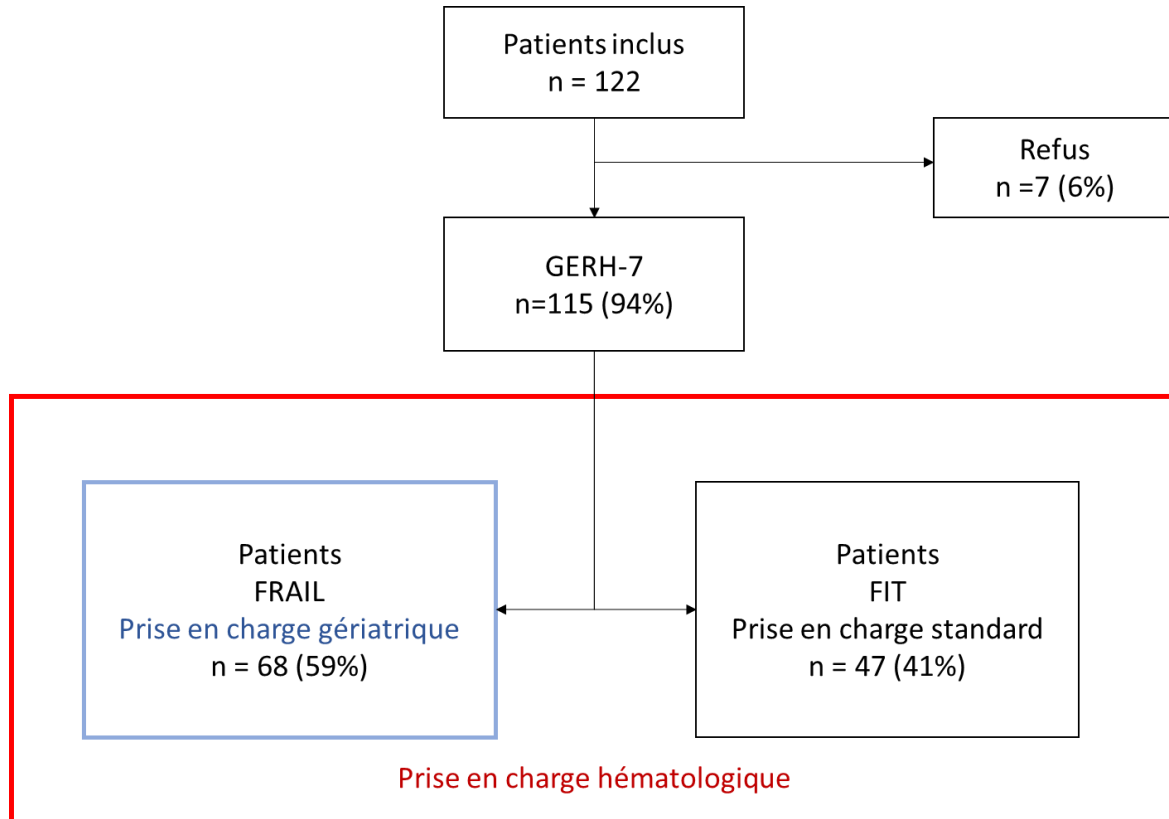
Figure 19 : Etat des dernières nouvelles (%)



V.3.5. Données gériatriques

Parmi les 122 patients inclus, des données gériatriques ont pu être récoltées pour 115 patients.

Figure 20 : Diagramme de flux



L'évaluation GERH-7 initiale a permis de classer :

- 41% (n=47/115) des patients FIT avec un score médian de 0,5/10 (0-2),
- 59% (n=68/115) des patients FRAIL avec un score médian de 5,5/10 (2,5-10), 56% (n=38/68) des patients FRAIL ont été vus en consultation gériatrique.

Tableau 8 : Données d'autonomie, FIT versus FRAIL

Données d'autonomie (n=115)	FIT	FRAIL
ADL < 4	5% (n=6)	51% (n=59)
ADL ≥ 4	36% (n=41)	8% (n=9)
IADL < 5	10% (n=11)	47% (n=54)
IADL ≥ 5	31% (n=36)	12% (n=14)



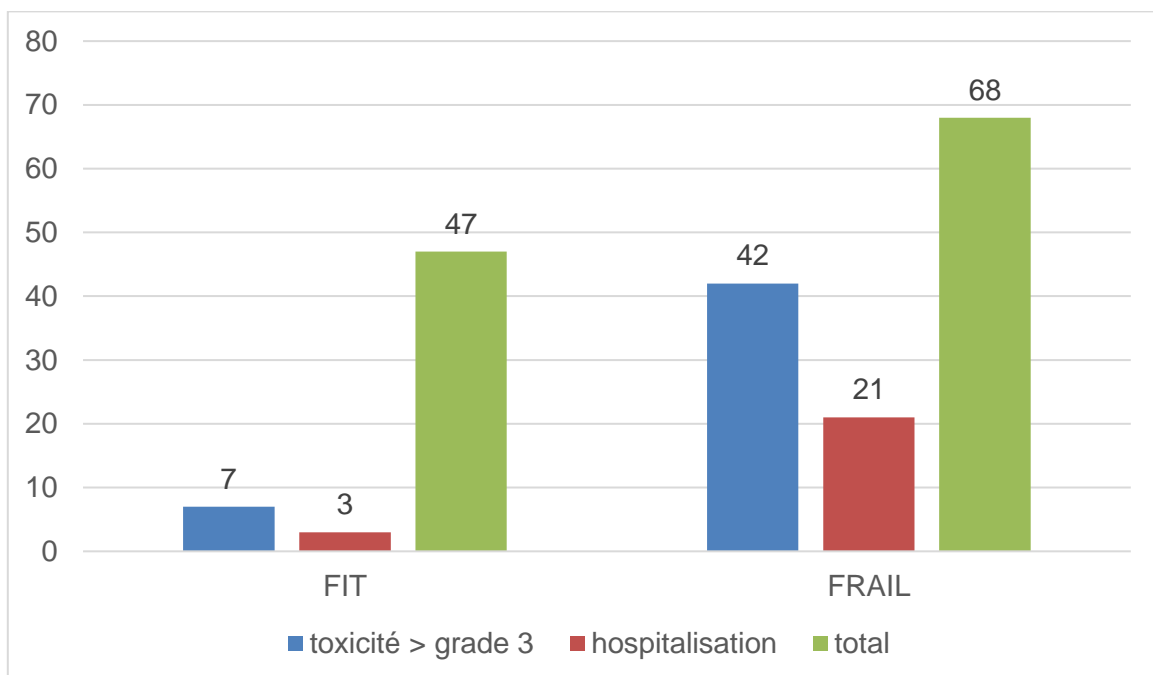
Dans les suites de la première cure :

- 40% (n=49/115) des patients ont présenté des toxicités grade OMS \geq 3 (T>3),
- 21% (n=24/115) des patients ont été hospitalisés,
- 92% (n=63/68) des patients FRAIL ont présenté des toxicités T>3 ou furent hospitalisés,
- 79% (n=37/47) des patients FIT n'ont pas présenté de toxicité T>3 et ne furent pas hospitalisé,
- 88% (n=21/24) des patients hospitalisés étaient FRAIL,
- 86% (n=42/49) des patients ayant présenté une toxicité T>3 étaient FRAIL.

Lorsque l'on étudie les données de comorbidité et le statut gériatrique :

- Les patients hospitalisés avaient un score GERH-7 médian initial de 5 (1-10) versus 1,5 (0-8,5) pour les patients non hospitalisés ; p= 0.0002 IC [1,17 ;3,34]. L'âge médian des patients hospitalisés était de 80,2 ans (70-89).
- Les patients qui ont présenté une toxicité T>3 avaient un score GERH-7 médian initial de 2,9 (0-8,5) versus 1,5 (0-5,5) pour ceux ayant une toxicité T>3 ; p=0,3.

Figure 21 : Survenue de complications après la 1ère cure, FIT versus FRAIL (n patients)



V.4. Discussion

V.4.1. Caractéristiques hématologiques des patients au diagnostic

L'analyse du parcours de soins d'une série de plus d'une centaine de patients atteints de myélome et âgés de plus de 65 ans permet une bonne représentativité des modifications du parcours de soins de ses patients grâce aux nouvelles molécules, dans une population non sélectionnée prise en charge à partir du 3C régional du Limousin. Notre travail est à notre connaissance un des rares qui objective une prise en charge majoritairement ambulatoire chez ces sujets âgés avec une médiane d'âge de plus 77 ans.

Notre étude diverge en termes de sex ratio du fait de la prédominance féminine non concordante avec les données de l'INVS[18] qui rapporte une prépondérance masculine dans l'incidence du myélome.

Ce qui est en cohérence avec l'étude multicentrique européenne de Yong et al, retrouvant un taux avec toujours une majorité d'hommes[19].

Néanmoins nos résultats se rapprochent de la prépondérance féminine à 56% rapportée par une étude nord-américaine sur des myélomes de novo sélectionnés entre 2008 et 2010, au sein d'une population non protocolaire constituée à 94% de patients de plus de 65 ans[20].

Ce résultat peut être lié au fait que la population étudiée est plus âgée que les populations des autres études, les femmes ayant en effet une espérance de vie plus longue en moyenne qui est de 85 ans contre 78.9 ans pour les hommes d'après les données de l'INSEE[21].

Une autre raison pourrait être liée à la différence d'âge au diagnostic, les femmes développent en moyenne le myélome à un âge plus avancé : 74 ans en moyenne contre 70 ans chez les hommes[22]. De plus, l'âge médian des patients de notre cohorte est de 77 ans ce qui est huit années de plus que celle de l'étude Yong et al [19]. Cela s'explique par les caractéristiques démographiques du bassin de recrutement de cette population hématologique. Le Limousin est une des régions les plus âgées d'Europe et 87 % des patients était originaire de cette région.

Ce qui est assez représentatif lorsque l'on regarde la répartition par tranche d'âge avec une majorité des patients compris entre 75 et 85 ans. Notre population est plus âgée que celle d'autres études notamment l'étude internationale de Palumbo et al [23] et l'étude européenne de Yong et al [19], où la tranche d'âge la plus représentative est celle des 65-74 ans avec respectivement 46% et 42%, tandis que dans notre étude cette tranche d'âge ne représente que 34%.



V.4.2. Mode d'entrée dans la pathologie

Lorsque l'on compare les caractéristiques hématologiques au diagnostic initial nous constatons : des similitudes par rapport aux travaux de Yong et *al* [19]. En effet la présentation initiale de la maladie sur un mode de fracture qu'elle soit vertébrale ou des os longs se fait dans un même pourcentage, aux alentours de 20 %. Il en est de même pour la fréquence des douleurs osseuses sans fracture touchant respectivement dans notre étude et celle de Yong et *al*. 53% et 61 % des patients. Enfin de manière quasi similaire presque 20 % des patients souffrent d'hypercalcémie à l'occasion du diagnostic initial.

Cependant, notre cohorte comporte 13% de moins de patients avec une hypercalcémie majeure > 3mmol/L au diagnostic initial. De même, le nombre de patients présentant une hémoglobine effondrée (< 8,5 g/dl) est moindre (36% vs 11%). De manière similaire, moins d'insuffisance rénale sévère selon les critères de IMWG 2015 (Créatinine supérieure à 177 μ mol/l ou > 2mg/dL) était mise en évidence lors de la première prise en charge, puisqu'on rapporte 20% de patients en IR dans l'étude de Yong et *al* [19], ces résultats sont différents de ceux de l'étude de Palumbo et *al* [23] en 2015 et Durie et *al* [24] en 2017 où seulement 5% des patients dans les deux études présentent une insuffisance rénale au diagnostic, il s'agit cependant de populations plus jeunes et de patients protocolaires.

Ne pourrait-on pas aussi supposer que les patients sont diagnostiqués à un stade plus précoce de leur maladie dans notre région du fait des bonnes connaissances des médecins traitants en terme de signe d'alerte sur le plan biologique. Mais aucun élément ne nous permet de l'affirmer.

V.4.3. Profils gériatriques de la population étudiée

Dans notre population de myélomes non sélectionnés, avec un âge médian de 77 ans la moitié des patients a un performans status au diagnostic initial entre 0 et 1 ou ce qui est inférieur aux séries rapportées dans la littérature où les résultats sont aux alentours des 70%, qu'elles soient ou non protocolaires.

La différence, alors même que dans cette population le diagnostic est fait à un stade plus tardif de la maladie, provient de l'âge médian significativement moins avancé de ces cohortes respectivement 74 et 69 ans [23][19].

Lorsque l'on compare les données des évaluations ADL et IADL de notre cohorte à celles de la littérature, les données sont proches avec une dépendance aux activités de la vie quotidiennes ou aux activités instrumentales chez respectivement 61% et 54% des patients



versus 14% et 18% dans étude de Palumbo et *al*, une des rares études de la littérature où les données de dépendance sont publiées [23].

Cette fragilité des patients en terme de dépendance laisse augurer un besoin important d'aide alors même que plus de la moitié des patients ne bénéficie d'aucune aide. Pour ceux qui en bénéficient, l'aide principale est essentiellement une aide-ménagère, entre le diagnostic et la fin de la première cure on note une augmentation des aides peu significative.

Ce point interpelle et peut avoir plusieurs explications : dans ce travail de nature rétrospective cette donnée a peut-être été insuffisamment recueillie. Mais il pourrait aussi s'agir d'une réticence de la population limousine, plutôt rurale à demander ou rechercher de l'aide par pudeur ou encore par crainte de l'intrusion d'un étranger dans l'intimité familiale. D'autre part la ruralité de la population que nous avons étudié est bien connue pour être le lieu d'une solidarité familiale ou de voisinage entraînant un besoin en aide extérieure moins important.

Concernant les comorbidités, aucune différence notable ou spécificité n'a pu être mise en évidence par rapport au profil gériatrique habituel dans cette tranche d'âge. Elles sont principalement de nature cardio-vasculaire que ce soit hypertension artérielle ou insuffisance cardiaque, également de diabète et de second cancer. Cependant Lorsque l'on compare les données à celles de la littérature on remarque que notre cohorte de patients présente moins de profil d'insuffisance cardiaque avérée 8,8% versus 21%[25], les résultats semblent plus proches de l'étude de Palumbo et *al* avec 16% pour l'insuffisance cardiaque et le diabète 13% versus 24% dans notre étude [23].

Effectivement, dans la discussion bénéfice/risque qui a précédé la décision thérapeutique il est vraisemblable que ces comorbidités cardiaques et métaboliques ont été prises en considération pour des patients recevant des doses importantes de corticothérapie sous la forme préférentiellement de Dexaméthasone ou Prednisone.

V.4.4. Complications spécifiques des traitements et enjeux

Les toxicités dans notre étude sont décrites chez 46% des patients (n= 56) notamment avec une toxicité hématologique de 55% (n= 36), résultat qui semble assez proche de l'étude de Yong et *al* [19] où les toxicités hématologiques après la première ligne de traitement représentent 60% des toxicités.

Ces toxicités ainsi que les complications de la maladie ont conduit à un quart des hospitalisations.

Ces dernières concernent des patients âgés puisque l'âge médian des patients hospitalisés est de 80 ans, ils sont significativement plus âgés que les patients non réhospitalisés (p=0.01).



De plus parmi ceux réhospitalisés seulement 9% n'avaient aucune comorbidité. Notre étude démontre que l'âge et les comorbidités sont des facteurs prédictifs de risque de ré-hospitalisation pour toxicités. Cette notion par ailleurs bien connue n'est actuellement plus un critère d'exclusion des patients âgés les plus fragiles dans les protocoles d'accès aux nouvelles drogues mais conduit vers une adaptation selon des procédures standardisées.

Comme observé dans les nouveaux protocoles de recherches menés au cours de ces dix dernières années pour adapter les thérapeutiques du myélome aux patients âgés ne pouvant bénéficier d'un traitement intensif telles que les études VISTA (comparant l'utilisation de melphalan et prednisone avec et sans Bortézomib), UPFRONT (comparant l'efficacité de 3 traitements à base de Bortézomib : VD, VMP et VTD), et FIRST (comparant l'efficacité et la tolérance d'un traitement à base de Lénalidomid versus MPT).

Bien que ces derniers protocoles ont ouvert la voie de l'accès aux thérapeutiques chez les sujets âgés, les caractéristiques des patients inclus montrent une insuffisance d'ouverture de ces protocoles aux patients les plus âgés et vulnérables puisque la médiane d'âge des deux premières études était respectivement 71 et 73 ans, dans la dernière 65% des patients avaient moins de 75 ans [26]–[28].

Ce n'est que très récemment que l'étude de phase II VDC-lite a permis d'ouvrir une nouvelle perspective en incluant des patients plus âgés, assez proche de notre étude avec une médiane d'âge de 76.5 ans, et 43% des patients âgés de plus de 80 ans et avec un ISS à III [29]. Elle montre un maintien de la réponse et de la qualité de vie avec une réduction des toxicités avec une réduction de dose d'un traitement à base de VCD. Il s'agit d'une étude de moins grande envergure (n=14) mais trace la voie des études de phases sur des réductions de dose ouvertes aux patients les plus âgés et les plus vulnérables. Le but étant d'optimiser leur prise en charge, et de voir naître une adaptation des traitements personnalisés à chaque profil de patient.

Concernant les traitements de première ligne notre étude a mis en évidence que les patients bénéficiaient essentiellement de traitements à base de Bortézomib 68%(n=82) et thalidomide 20.5% (n=25), traitements en accord avec les recommandations actuelles[9], [30]–[33], [22]. Les taux de patients traités étaient similaires à ceux présentés dans l'étude de Yong et al/[19] respectivement 67% et 22%.

Au cours de la deuxième ligne de chimiothérapie, on retrouve essentiellement des patients traités par Lénalidomid à 42%, ce qui rejoint les résultats de la littérature où respectivement 36% et 46% des patients ont reçu en 2^{ème} ligne ce traitement [25][19].

Les toxicités sont supérieures lors de la seconde ligne, avec près de la moitié de toxicités hématologiques, et l'émergence de toxicités cardiovasculaires à majorité thrombo-emboliques.

Ces évènements conduisent cependant à un taux plus faible d'hospitalisation. Il semblerait donc que les toxicités induites soient moins graves qu'en première ligne avec un traitement par Bortézomib.

V.4.5. Évolution du parcours de soins, Devenir des patients

V.4.5.1 Au diagnostic

Les résultats de notre étude montrent que la moitié des patients ont été adressés par leur médecin traitant.

Lorsque l'on regarde les imageries dont ont bénéficié les patients à l'occasion du diagnostic initial on constate que l'âge n'a pas empêché un accès satisfaisant à une imagerie très spécialisée puisque quasiment deux tiers des patients ont bénéficié de l'un de ces deux examens. La réalisation du TEP-scan reste très inférieure en comparaison à la radiographie standard et à l'IRM. Ce qui est probablement dû au fait que les délais d'accès à cet examen pourraient être longs car non prioritaire dans cette indication.

V.4.5.2 Pendant le traitement

Les résultats sur le mode de prise en charge des patients lors des séances de chimiothérapie mettaient en évidence que 92% (n=111) des patients bénéficiaient d'une prise en charge ambulatoire (HDJ, HAD ou consultation).

Dans notre étude les patients sont pris en charge par des molécules à administration sous cutanée (Bortézomib) ou per os (Thalidomide), limitant les séjours hospitaliers prolongés et permettant la prise en charge de ces patients en ambulatoire.

Cette prise en charge majoritairement ambulatoire est le fruit d'une volonté d'externalisation des chimiothérapies à domicile, par exemple grâce à la mise en place du processus ESCADHEM en limousin[34].

Du diagnostic à la première ligne de traitement on retrouve un temps moyen de 5 mois, cette période est plus longue que dans l'étude de Yong et al. qui est de 1 mois, elle peut être expliquée par le fait qu'au diagnostic les critères de gravité étaient moins importants au moment du diagnostic.

Pour les durées de traitements de la première et deuxième cure les résultats sont proches, 7.7 mois et 8.2 mois contre 6 et 7 mois dans la littérature [19].



La durée de rémission dans notre étude est de 8.5 contre 10 mois [19] et 15 mois dans l'étude de Hari [25], une période de rémission moins longue dans notre étude, peut être expliquée comme lors du diagnostic initial par la formation et la vigilance des médecins traitants dans la surveillance des rechutes.

On ne retrouve pas de différence significative par rapport à la littérature [19] concernant les patients accédant aux traitements de 2^{ème} et 3^{ème} ligne avec respectivement ($p = 0.132$) et ($p=0.510$). Pour la 4^{ème} ligne il existe une différence significative ($p=0.001$), les patients de notre étude accèdent plus à la 4^{ème} ligne de traitement.

Cette différence significative peut être expliquée par le fait que notre population est moins malade au moment du diagnostic car diagnostiquée plus précocement.

V.4.6. Devenir des patients, complications, données gériatriques

Concernant l'évaluation gériatrique, l'originalité de notre travail est la participation importante des patients qui malgré la sévérité de leur pathologie ont toujours été ouverts notamment pour la réalisation des questionnaires les mettant parfois en difficulté dans les épreuves cognitives et leur estime de soi car bon nombre sont dans le déni de leur fragilisation.

La prise en charge gériatrique de ces malades a permis de mettre en évidence une stratification entre les deux états FRAIL et FIT. En effet les patients les plus fragiles avaient un taux de complications et de ré-hospitalisation très significativement plus élevé que les patients les plus FIT. Parmi les patients ayant présenté des toxicités supérieures à un grade 3, 86% étaient FRAIL ainsi que pour les 23% de patients hospitalisés pour complication 88% étaient des patients FRAIL.

Ainsi dans la prise en charge quotidienne des malades, cette dichotomie gériatrique peut s'avérer précieuse. Il sera ainsi judicieux de concentrer les efforts de surveillance et management proactif sur ces malades les plus fragiles. Les principales complications sources d'hospitalisation ou de toxicité significative sont dans cette cohorte d'ordre infectieux et cardiovasculaire.

Il pourrait être proposé aux patients dépistés FRAIL et avant de débiter une chimiothérapie un plan de soin spécifique :

- **Evaluation cardiaque et vasculaire complète** (échographie cardiaque, échodoppler artériel des membres et vaisseaux du cou) avec exploration et adaptation thérapeutique en cas d'insuffisance cardiaque et prophylaxie antithrombotique adaptée à l'état vasculaire réel.



- **Traitement prophylactique** infectieux complet et vaccinations larges
- **Conciliation médicamenteuse** initiale pré-thérapeutique associant gériatre et pharmacien pour minimiser le risque de iatrogénie. Il est également possible d'envisager des réductions de doses de traitements pour les patients les plus fragiles afin de minimiser les risques de toxicités et d'hospitalisation [35].
- **Education** aux signes d'alerte de complications principales avec conduite à tenir et structure de recours définie et tracée en cas de besoin (hôpital de proximité, structure d'urgences). Ces données devraient être connues de l'ensemble des aidants professionnels et non professionnels des patients ainsi que de leur médecin traitant.

Les toxicités des traitements et les complications de la maladie engendrent un quart d'hospitalisation.

Dans une étude antérieure, il avait été répertorié les hospitalisations non programmées des patients atteints de myélome multiple lors de la première année du diagnostic de la maladie, retrouvant 31.6% d'hospitalisation [36]. Ce résultat est supérieur à celui mis en évidence dans notre étude, dû au fait que notre étude ne prend en compte que les hospitalisations suite à la première ligne de chimiothérapie contrairement à l'étude anglaise qui prend en compte l'année entière sans différencier s'il s'agit d'hospitalisations liées à la première ou deuxième ligne de traitement.

V.4.7. Place du médecin traitant

Grace à l'extériorisation du parcours de soin, du fait de l'émergence des nouvelles molécules dans le myélome, le rôle du médecin traitant reprend de facto son rôle central par la mobilisation de l'ensemble des compétences de la médecine générale à tous les stades de la maladie et pas seulement à la phase pré-diagnostic ou de fin de vie [37]. (annexe 5 : marguerite des compétences)

Premier recours/urgence : Il est le premier à suspecter la pathologie et à solliciter un avis spécialisé. Le diagnostic étant largement mis en évidence par des signes d'appels douloureux il reste très difficile de raccourcir cette période sans imagerie et biologie qui ne seront prescrites que devant le caractère récidivant et réfractaire de ces symptômes, c'est ainsi que dans les séries récentes de myélome les douleurs, les fractures voire les compressions médullaires, les insuffisances rénales et hypercalcémie restent malheureusement des circonstances révélatrices complexes à anticiper.

Par contre la vigilance des médecins de famille sur les symptômes augurant d'une rechute et les traitements par les biphosphonates ont considérablement diminué les évènements osseux intercurrents sources de souffrance pour les patients.

Continuité/ coordination : Il est le coordinateur des soins, créant le lien entre les soignants au domicile et l'hôpital. C'est grâce à son implication que les nouvelles molécules du myélome peuvent être externalisées entre deux hospitalisations de jour.

Relation/ communication : création du lien avec le patient et son entourage afin de mettre en place une approche centrée sur le patient.

Education et prévention : Son rôle dans le suivi et la surveillance revêt une importance accrue car au-delà du diagnostic précoce de la maladie, il devra dépister les effets secondaires moins connus des nouvelles molécules comme les complications thrombotiques sous IMiD mettant en jeu le pronostic vital.

Il crée une alliance avec le patient pour le rendre acteur de sa prise en charge. Effectivement son écoute sur des symptômes jugés parfois par les spécialistes de façon inappropriée comme mineurs, peut permettre une adaptation thérapeutique, voire un changement de traitement qui permettra un meilleur vécu du patient et aussi une meilleure adhésion à ses traitements qui sont un élément majeur dans l'amélioration du pronostic de la maladie.

Il a également un rôle d'éducation de son patient sur la surveillance de survenue de syndrome infectieux et de promotion de la vaccination notamment antigrippale et pneumococcique sur ces patients fragilisés.

Approche globale, prise en compte de la complexité : Il connaît son patient dans sa globalité, prenant en compte le contexte bio-psycho-social et culturel. Il gère avec le patient tout au long de son parcours de soin, des plaintes et des pathologies aiguës et chroniques de manière hiérarchisée.

Il prend en charge le patient atteint de myélome tout en tenant compte de l'ensemble de ses autres comorbidités, en adaptant sa prise en charge au ressenti du patient, à son mode de vie et à ses croyances personnelles.

Sa connaissance du dossier médical de son patient lui permet la réévaluation des traitements et de limiter la polymédication. Permettant ainsi d'éviter une majoration de la iatrogénie médicamenteuse lors d'une prise en charge thérapeutique spécifique hématologique. Dans ce sens, une étude Limousine, concernant une population de 122 patients atteints d'hémopathies malignes a permis d'identifier une prévalence importante de polymédications pour 75% des



patients, avec 34% de prescriptions potentiellement inappropriées, ainsi que la présence de 71% d'interactions médicamenteuses [38].

Une étude Normande récente va également dans ce sens, elle présente une étude concernant une centaine de patients âgés atteints de myélome, avec une population proche de celle de notre étude dont l'âge médian était de 76 ,5 ans, retrouvant 74% de patients polymédiqués. [39].

Professionnalisme : Le médecin traitant pourra jouer ce rôle de pivot dans cette maladie sous réserve d'une forte implication, d'un travail multi-professionnel et en développant sa formation, car les effets secondaires des nouveaux traitements nécessitent une réactualisation des connaissances de façon continue.

Le lien ville-hôpital avec les spécialistes est aussi un élément fondamental pour une prise en charge coordonnée au bénéfice du patient.

Pouvoir joindre un spécialiste en recours peut permettre souvent d'éviter une hospitalisation initiale ou au contraire éviter un retard délétère a une prise en charge en milieu spécialisé.

Il a pour cela besoin de soutien pour manager les complications spécifiques, grâce à la disponibilité des spécialistes, la communication entre les différents intervenants (numéro vert dédié et de nouveaux outils comme une messagerie sécurisée pour obtenir des comptes rendus rapides des consultations et des HDJ).

L'HAS a également publié un guide destiné aux médecins généralistes avec des recommandations de bonnes pratiques reflet de l'implication majeure du médecin traitant du diagnostic à la prise en charge[9].

Ce rôle ne fera que s'accroître dans les années futures où l'externalisation des nouvelles molécules soit orales ou sous cutanées est actuellement devenue une pratique courante dans le myélome. Cette procédure d'externalisation des chimiothérapies selon le dispositif ESCADHEM [34] nécessite comme préalable à l'inclusion une coopération étroite avec le médecin traitant. Une étude menée au sein du CHU de Limoges confirme la faisabilité de la prise en charge à domicile et l'intérêt à la fois médico-économique et pour la qualité de prise en charge des patients de telles pratiques participant au lien ville hôpital [40].

Le rôle du médecin traitant devra être reconnu comme tel et méritera vraisemblablement, compte tenu du caractère chronophage, une reconnaissance par une tarification spéciale.

Ces éléments sont confirmés par une étude réalisée par l'association française des malades du myélome multiple (AF3M). Cette étude menée auprès des patients atteints de myélome montrait que 2/3 des patients avaient le sentiment que leur médecin traitant était impliqué dans le suivi de leur traitement[41].



V.4.8. Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude incluant un petit nombre de patients mais assez homogène.

Parmi les patients inclus initialement 10% (n=13/135) n'ont pas pu être suivis prospectivement compte tenu d'une prise en charge thérapeutique se faisant dans un des établissements périphériques du réseau d'hématologie du Limousin.

Cette prise en charge dans les hôpitaux périphériques permet aux patients une prise en charge locale, près de leur domicile et limite les déplacements de longue durée.

Il pourrait être intéressant de développer un dossier informatisé, commun à l'ensemble des centres de prise en charge d'hématologie afin de permettre le suivi des patients.

Les données de l'évaluation gériatrique montrent que les patients ont des profils d'autonomie altérés, pourtant les aides mises en place restent très insuffisantes. Une étude pourrait permettre de mieux comprendre ces carences en aides et d'améliorer nos pratiques.

Le service d'hématologie et thérapie cellulaire du CHU Limoges est très proactif concernant l'inclusion des malades dans des protocoles de recherche clinique. Concernant cette cohorte âgée il existait sur la période un faible nombre de protocoles.

Les molécules de dernière génération, en particulier les anticorps monoclonaux, sont arrivées sur le marché à la fin de ce travail et n'ont été accessibles que lors de la période de fin d'inclusion des nouveaux malades.

Dans le cadre du myélome l'âge n'est pas un critère d'exclusion à un protocole de recherche, les traitements étant moins agressifs que dans d'autres hémopathies malignes.

Cependant les études protocolaires des nouvelles molécules sur les patients très âgés restent encore rares, de nombreux travaux sont attendus dans les années à venir [42].



Conclusion

Notre travail a pu démontrer que le parcours de soin d'une cohorte de 122 patients atteints de myélome et avec une médiane d'âge de 77 ans pris en charge en Limousin est majoritairement ambulatoire pour 94% et 96% des patients respectivement en 1^{ère} ligne et 2^{ème} ligne de traitement.

Cette prise en charge est possible grâce, à la fois à l'accès de nouvelles molécules orales et sous cutanées, à l'organisation par le dispositif ESCADHEM, des chimiothérapies à domicile, ainsi qu'à la collaboration étroite avec les gériatres, les médecins généralistes et les soignants libéraux.

Les patients réhospitalisés pour des toxicités liées aux traitements ou aux complications de la maladie sont peu nombreux 19% et 14,5% des patients respectivement en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement, laissant penser que la majorité des toxicités est prise en charge à domicile par le médecin traitant.

L'âge et les comorbidités sont des facteurs prédictifs de ré-hospitalisation, ainsi la moyenne d'âge des patients réhospitalisés était de 80 ans, 49% d'entre eux présentaient 3 comorbidités ou plus.

Il paraît important grâce à l'évaluation gériatrique, de détecter les profils des patients fragiles. En effet notre étude a permis de différencier les profils FRAIL et FIT. Parmi les patients présentant des toxicités > grade 3 86% étaient FRAIL. Les patients réhospitalisés étaient FRAIL pour 88% d'entre eux.

Ces connaissances permettent d'améliorer nos pratiques en mettant en place une surveillance plus rapprochée chez ces patients en développant ou intensifiant la collaboration entre médecins généralistes et gériatres.

Notre cohorte présente un profil de dépendance dans les activités de la vie quotidienne et dans les activités instrumentales respectivement pour 61% et 54% des patients. Pourtant la moitié des patients ne bénéficie d'aucune aide.

Ces résultats nous amènent à nous interroger sur nos pratiques et nous encouragent à mener des actions correctrices.

Grâce à l'externalisation de la prise en charge des myélomes des patients âgés, le rôle classique du médecin généraliste, dans le diagnostic et l'accompagnement de fin de vie, va dans le futur s'élargir pendant toute la période thérapeutique, dans la surveillance des effets

secondaires, de l'efficacité thérapeutique, mais également dans la prise en charge des situations d'urgence.

Il est important de maintenir le lien entre la ville et l'hôpital et de permettre aux médecins traitants un accès optimal au dossier du patient mais également à des avis spécialisés rapides en cas de complications.

L'émergence des nouvelles technologies en santé devrait permettre dans l'avenir de fluidifier et améliorer encore cette prise en charge liant ville et hôpital. Leur champ d'action et leur impact médico-économiques sera à évaluer.



Références bibliographiques

- [1] Insee, “Espérance de vie - Mortalité – Tableaux de l'économie française | Insee.”
- [2] Insee, “Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2017, France métropolitaine – Bilan démographique 2016 | Insee.”
- [3] Insee, “Âge moyen et âge médian de la population en 2017 | Insee.”
- [4] INSEE, “Projections de population à l'horizon 2060 - Insee Première - 1320.”
- [5] Insee, “Dossier complet – Département de la Haute-Vienne (87) | Insee.”
- [6] Livre Blanc, “Repérage et maintien de l'autonomie des personnes âgées fragiles.”
- [7] M. Extermann, M. Aapro, R. Bernabei, H. J. Cohen, J.-P. Droz, S. Lichtman, V. Mor, S. Monfardini, L. Repetto, L. Sørbye, E. Topinkova, and H. Lee, “Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: Recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG),” *Crit. Rev. Oncol.*, vol. 55, pp. 241–252, 2005.
- [8] H. Wildiers, P. Heeren, M. Puts, E. Topinkova, M. L. G. Janssen-Heijnen, M. Extermann, C. Falandry, A. Artz, E. Brain, G. Colloca, J. Flamaing, T. Karnakis, C. Kenis, R. A. Audisio, S. Mohile, L. Repetto, B. Van Leeuwen, K. Milisen, and A. Hurria, “International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 24, pp. 2595–2603, Aug. 2014.
- [9] Institut National du Cancer, “Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Myélome Multiple. Available from,” *Haute Autorité de Santé*, 2010.
- [10] “InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers du sang - Hémopathies - Myélome Multiple (MM) - Maladie - Avant propos.”
- [11] F. Binder-Foucard, A. Belot, and P. Delafosse, “Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012,” *Inst. Veill. Sanit.*, p. 122, 2013.
- [12] InVS, “Estimation_incidence_K_Lim_2008-11.”
- [13] InCa, “Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 - Partie 2 - Hémopathies malignes - Ref : RAPHEMO13 | Institut National Du Cancer.”
- [14] L. H. Schinasi, E. E. Brown, N. J. Camp, S. S. Wang, J. N. Hofmann, B. C. Chiu, L. Miligi, L. E. Beane Freeman, S. de Sanjose, L. Bernstein, A. Monnereau, J. Clavel, G. J. Tricot, D. Atanackovic, P. Cocco, L. Orsi, J. A. Dosman, J. R. McLaughlin, M. P. Purdue, W. Cozen, J. J. Spinelli, and A. J. de Roos, “Multiple myeloma and family history of lymphohaematopoietic cancers: Results from the International Multiple Myeloma Consortium,” *Br. J. Haematol.*, vol. 175, no. 1, pp. 87–101, Oct. 2016.



- [15] T. N. Sergentanis, F. Zagouri, G. Tsilimidos, A. Tsagianni, M. Tseliou, M. A. Dimopoulos, and T. Psaltopoulou, "Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses," *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, vol. 15, no. 10, p. 563–577.e3, Oct. 2015.
- [16] D. D. Alexander, P. J. Mink, H.-O. Adami, P. Cole, J. S. Mandel, M. M. Oken, and D. Trichopoulos, "Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature," *Int. J. Cancer*, vol. 120, no. S12, pp. 40–61, 2007.
- [17] A. J. Greenberg, S. Vincent Rajkumar, D. R. Larson, A. Dispenzieri, T. M. Therneau, C. L. Colby, T. K. Phelps, S. K. Kumar, J. A. Katzmann, R. A. Kyle, S. L. Slager, and C. M. Vachon, "Increased prevalence of light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance (LC-MGUS) in first-degree relatives of individuals with multiple myeloma," *Br. J. Haematol.*, vol. 157, no. 4, pp. 472–475, May 2012.
- [18] InVs, "Myélome multiple."
- [19] K. Yong, M. Delforge, C. Driessen, L. Fink, A. Flinois, S. Gonzalez-McQuire, R. Safaei, L. Karlin, M.-V. Mateos, M. S. Raab, P. Schoen, and M. Cavo, "Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice," *Br. J. Haematol.*, Jul. 2016.
- [20] A. A. Yusuf, T. Bovitz, W. Werther, D. Felici, M. Mahue, K. Bridges, and Y. Peng, "Hospitalization Rates for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients in the United States Medicare Database," *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, vol. 15, p. e185, 2015.
- [21] INSEE, "Espérance de vie - Mortalité," no. 2015, pp. 2015–2016, 2017.
- [22] SFH, "Le myélome multiple."
- [23] A. Palumbo, S. Bringhen, M.-V. Mateos, A. Larocca, T. Facon, S. K. Kumar, M. Offidani, P. McCarthy, A. Evangelista, S. Lonial, S. Zweegman, P. Musto, E. Terpos, A. Belch, R. Hajek, H. Ludwig, A. K. Stewart, P. Moreau, K. Anderson, H. Einsele, B. G. M. Durie, M. A. Dimopoulos, O. Landgren, J. F. San Miguel, P. Richardson, P. Sonneveld, and S. V. Rajkumar, "Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report.," *Blood*, vol. 125, no. 13, pp. 2068–74, Mar. 2015.
- [24] B. G. M. Durie, A. Hoering, M. H. Abidi, V. Rajkumar, J. Epstein, S. P. Kahanic, M. Thakuri, F. Reu, C. M. Reynolds, R. Sexton, R. Z. Orlowski, B. Barlogie, A. Dispenzieri, G. M. Durie, S. V Rajkumar, and R. Z. Orlowski, "Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial," www.thelancet.com *Lancet*thelancet.com, vol. 389, no. 389, pp. 519–27, 2017.
- [25] P. Hari, D. Romanus, K. Luptakova, M. Blazer, C. Yong, A. Raju, E. Farrelly, R. Labotka, and V. A. Morrison, "The impact of age and comorbidities on practice

- patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies,” *J. Geriatr. Oncol.*, 2017.
- [26] T. Facon, C. Hulin, A. Belch, C. Shustik, M. T. Petrucci, U. Dührsen, J. Lu, K. Song, P. Rodon, B. Pégourié, L. Garderet, H. Hunter, I. Azais, R. Eek, H. Gisslinger, M. Macro, S. Dakhil, C. Goncalves, R. Leblanc, K. Romeril, B. Royer, C. Doyen, X. Leleu, F. Offner, N. Leupin, V. Houck, G. Chen, A. Ervin-Haynes, and M. A. Dimopoulos, “Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial,” *J Clin Oncol*, vol. 34, pp. 3609–3617.
- [27] J. F. San Miguel, R. Schlag, N. K. Khuageva, M. A. Dimopoulos, O. Shpilberg, M. Kropff, I. Spicka, M. T. Petrucci, A. Palumbo, O. S. Samoilova, A. Dmoszynska, K. M. Abdulkadyrov, R. Schots, B. Jiang, M.-V. Mateos, K. C. Anderson, D. L. Esseltine, K. Liu, A. Cakana, H. Van De Velde, P. G. Richardson, and M. San, “Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma,” *N Engl J Med*, vol. 359, pp. 906–17, 2008.
- [28] R. Niesvizky, I. W. Flinn, R. M. Rifkin, N. Gabrail, V. Charu, Y. Gaffar, R. Neuwirth, D. Corzo, and J. Reeves, “Impact of baseline characteristics on efficacy and safety after bortezomib-based induction and maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients ineligible for transplant in the phase IIIb UPFRONT study.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 15_suppl, pp. 8072–8072, May 2011.
- [29] S. A. Tuchman, J. O. Moore, C. D. Decastro, Z. Li, E. Sellars, Y. Kang, G. Long, and C. G. Gasparetto, “Phase II study of dose-attenuated bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD-Lite) in very old or otherwise toxicity-vulnerable adults with newly diagnosed multiple myeloma,” 2017.
- [30] P. Moreau and C. Hulin, “Les nouveaux médicaments du myélome Novel agents in the treatment of multiple myeloma,” 2010.
- [31] A. Palumbo and R. Mina, “Management of older adults with multiple myeloma,” *Blood Rev.*, vol. 27, no. 3, pp. 133–142, May 2013.
- [32] A. Palumbo and C. Cerrato, “Diagnosis and therapy of multiple myeloma.,” *Korean J. Intern. Med.*, vol. 28, no. 3, pp. 263–73, May 2013.
- [33] P. Moreau, J. San Miguel, H. Ludwig, H. Schouten, M. Mohty, M. Dimopoulos, and M. Dreyling, “Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann. Oncol.*, vol. 24, no. suppl 6, p. vi133-vi137, Oct. 2013.
- [34] sfernandes, “Chimiothérapie injectable en HAD - Monographie des HAD du Limousin dans le cadre du réseau d’hématologie du Limousin HEMATOLIM via le dispositif ESCADHEM.”
- [35] T. M. Wildes and E. Campagnaro, “Management of multiple myeloma in older adults:



- Gaining ground with geriatric assessment,” *J. Geriatr. Oncol.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–7, Jan. 2017.
- [36] M. Raluy-Callado, D. Lambrelli, L. DeCosta, and S. Gonzalez-McQuire, “Retrospective cohort study using data from the UK clinical practice research datalink and hospital episode statistics to assess unplanned hospitalisation in patients with multiple myeloma,” *Value Heal.*, vol. 18, no. 7, p. A672, 2015.
- [37] J. F. H. Laurence Compagnon, Philippe Bail, “Définitions et descriptions des compétences en médecine générale,” *exercer*, vol. 24, 2013.
- [38] D. Y. Leger, S. Moreau, N. Signol, J.-B. Fargeas, M.-A. Picat, A. Penot, J. Abraham, M.-L. Laroche, and D. Bordessoule, “Polypharmacy, potentially inappropriate medications and drug-drug interactions in geriatric patients with hematologic malignancy: Observational single-center study of 122 patients,” 2018.
- [39] B. Beauplet, A. Martin, O. Riquet, N. Frenkiel, C. Chatel, J.-M. Poncet, X. Troussard, R. Morello, and M. Macro, “Comorbidités, polymédication et médicaments potentiellement inappropriés chez les patients âgés traités pour myélome multiple Comorbidities, polypharmacy and potentially inappropriate medications in elderly patients treated for multiple myeloma,” *JOG J Oncogériatr*, vol. 7, no. 4, pp. 229–34, 2016.
- [40] M. Touati, L. Lamarsalle, S. Moreau, F. Vergnenègre, S. Lefort, C. Brillat, L. Jeannet, A. Lagarde, A. Daulange, A. Jaccard, A. Vergnenègre, and D. Bordessoule, “Cost savings of home bortezomib injection in patients with multiple myeloma treated by a combination care in Outpatient Hospital and Hospital care at Home,” *Support. Care Cancer*.
- [41] AF3M, “Partie 1 : Mieux vous connaître.”
- [42] T. M. Wildes, “Emerging therapies for multiple myeloma: Application in older adults,” *J. Geriatr. Oncol.*, vol. 8, no. 6, pp. 413–416, 2017.



Annexes

Annexe 1. Outils de dépistage GERH-7	83
Annexe 2. Grades de toxicité des chimiothérapies selon l’OMS	85
Annexe 3. Grilles d’évaluation d’autonomie ADL et IADL	86
Annexe 4. Performance status selon l’OMS	88
Annexe 5. Marguerite des compétences de médecine générale	89



Annexe 1. Outils de dépistage GERH-7

Nom :
Prénom :
Age :

opérateur :
date :
médecin traitant :

➤ isolement social :

- vivez vous seul **oui** **non**
- Pourriez-vous vous débrouiller en cas d'urgence. **oui** **non**
Citer un exemple concret : que faire en cas de chute ou en cas d'aplasie fébrile...
- existence d'une personne ressource :
 - ✓ personnelle **oui** **non**
 - ✓ professionnelle **oui** **non**

➤ Autonomie :

- Gérer vous seul vos médicaments ? **oui** **non**
- Gérer vous seul votre argent , payez vous vos factures seul ? **oui** **non**
- Prenez vous seul les transports en commun ou votre voiture ? **oui** **non**
- Utilisez vous seul le téléphone ? **oui** **non**

➤ autonomie (suite) :

- Est ce que vous faite seul votre toilette ? **oui** **non**
- Est ce que vous vous habiller seul ? **oui** **non**
- Est ce que vous manger seul ? **oui** **non**
- Est ce que vous aller aux toilettes seul ? **oui** **non**
- Avez-vous des problèmes d'incontinence ? **oui** **non**

➤ dépression :

- En ce moment est ce qu'il vous arrive de vous sentir découragé (e) et triste ? **oui** **non**
- Etes-vous heureux (se) la plupart du temps ? **oui** **non**
- Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ? **oui** **non**
- Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ? **oui** **non**

total (1 pt par réponse caractère gras) / 4



➤ **risque de chute :**

Êtes-vous tombé ces 3 derniers mois. Oui Non

• ou i : item suivante

• non : time up and go test (le sujet doit se lever de sa chaise, faire 3m et retourner s'asseoir en moins de 20sec)

Échec Réussite

➤ **Etat cognitif :** je vais vous dire trois mots, vous allez me les répéter et je vous les redemanderai plus tard : citron, clef, ballon (ou cigare, fleur, porte)

[

• **Pouvez-vous compter :**

✓ 100-7 réussite échec

✓ 93-7 réussite échec

✓ 86-7 réussite échec

✓ 79-7 réussite échec

✓ 72-7 réussite échec

• **Rappel des trois mots :** quels sont les trois mots que je vous ai dit tout à l'heure

Réussite échec

➤ **Status nutritionnel :**

• Taux d'Albumine : _____ inférieur à 30g/l

• BMI : poids / (taille* taille) _____ inférieur à 21 kg/m2

• Combien avez vous perdu de poids ces six derniers mois _____ > à 5%

➤ **Polymédication :**

Quel est votre traitement habituel : _____

• Plus de 3 médicaments

• Moins de trois

Synthèse

Traitement standard de référence

Traitement adapté (palliatif ou personnalisé)



Annexe 2. Grades de toxicité des chimiothérapies selon l'OMS

Signes cliniques	Grade 0	Grade1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémorragie	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
Muqueuse buccale	Normale	Erythème	Erythème + ulcères Alimentation possible	Ulcères Alimentation liquides seulement	Alimentation impossible
Nausées Vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant TTT	Vomissements
Diarrhées	Aucune	<2jours	>2jours Tolérable	>2 jours Nécessitant TTT	Déshydratation Diarrhée hémorragique
Constipation	Aucune	Minime	Modéré	Sub-occlusion	Occlusion
Rythme cardiaque	Normal	Tachycardie sinusale	Extrasystoles unifocales Arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant un traitement	Tachycardie ventriculaire
Fonction cardiaque	Normal	Asymptomatique mais signes d'IC	Symptomatique transitoirement pas de TTT	Symptomatique Répondant au TTT	Symptomatique Ne répondant pas au TTT
Neuropathie périphérique	Aucune	Paresthésies Diminution ROT	Paresthésies sévères Faiblesse musculaire légère	Paresthésie intolérable Perte motrice marquée	Paralyse
Toxicité cutanée	Aucune	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant chirurgie
Signes infectieux	Aucun	Mineur, foyer mineur	Modéré, foyer curable	Majeur	Infection majeure avec signes de choc
Chute des cheveux	Aucune	Minime	Modérée par plaques	Complète mais réversible	Irréversible

Légende : TTT = traitement, IC = Insuffisance cardiaque, ROT = réflexes ostéotendineux



Annexe 3. Grilles d'évaluation d'autonomie ADL et IADL

Echelle ADL		
Hygiène corporelle	<ul style="list-style-type: none"> • Autonome • Aide partielle • Dépendant 	1 $\frac{1}{2}$ 0
Habillage	<ul style="list-style-type: none"> • Autonomie pour choix des vêtements et habillage • Autonomie mais besoin d'aide pour se chausser • Dépendant 	1 $\frac{1}{2}$ 0
Aller aux toilettes	<ul style="list-style-type: none"> • Autonomie • Doit être aidé pour se déshabiller / rhabiller • Ne peut y aller seul 	1 $\frac{1}{2}$ 0
Locomotion	<ul style="list-style-type: none"> • Autonomie • Besoin d'aide (cane déambulateur, accompagnant) • Grabataire 	1 $\frac{1}{2}$ 0
Continence	<ul style="list-style-type: none"> • Continent • Incontinence occasionnelle • Incontinent 	1 $\frac{1}{2}$ 0
Repas	<ul style="list-style-type: none"> • Se sert et mange seul • Aide pour couper, peler, se servir • Dépendant 	1 $\frac{1}{2}$ 0
		Total /6



Echelle IADL		
Téléphone	• Se sert normalement du téléphone	1
	• Compose quelques numéros très connus	1
	• Répond mais ne l'utilise pas	1
	• N'utilise pas le téléphone spontanément	0
	• Incapable de l'utilise	0
Courses	• Fait les courses	1
	• Fait quelques courses (nombre limité d'achats)	0
	• Doit être accompagné pour faire les courses	0
	• Complètement incapable de faire les courses	0
Préparation des aliments	• Non applicable n'a jamais préparé de repas	1
	• Prévoit, prépare et sert normalement les repas	0
	• Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0
	• Réchauffe ou sert des repas qui lui sont préparés	0
	• Nécessaire de lui préparer les repas et de les lui servir	0
Entretien ménager	• Non applicable n'a jamais eu d'activité ménagère	1
	• Entretient seul sa maison	1
	• Effectue quelques taches légères	1
	• Effectues les tâches quotidiennes mais ne peut maintenir un état de propreté normal	1
	• Besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien ménager	0
	• Incapable de participer à toutes les taches	0
Lessives	• Non applicable n'a jamais effectué sa lessive	1
	• Fait toute sa lessive	1
	• Lave les petites affaires	1
	• La lessive doit être effectuée par d'autres	0
Moyens de transport	• Voyage seul de façon indépendante en moyen de transport ou voiture personnelle	1
	• Se déplace seul en taxi, n'utilise pas les moyens de transport	1
	• Se déplace en transport en commun accompagné	1
	• Se déplace en taxi accompagné	1
	• Ne se déplace pas	0
Traitements	• Responsable de la prise de ses médicaments	1
	• Prend seul ses médicaments préparés à l'avance	0
	• Incapable de prendre ses médicaments seuls	0
Argent	• Non applicable n'a jamais géré d'argent	1
	• Gère ses finances de manière autonome	1
	• Gère les dépenses du quotidien, besoin d'aide pour la gestion des comptes	1
	• Incapable de gérer l'argent	0
Total score IADL		/8
Items non applicables		/8

Annexe 4. Performance status selon l'OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie.	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail.	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler et alité 50% du temps.	2
Capable seulement de quelques activités, alité ou en chaise plus de 50% du temps.	3
Incapable de prendre soin de soi-même, alité ou en chaise en permanence.	4

Annexe 5. Marguerite des compétences de médecine générale



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Impact des nouvelles molécules dans le parcours de soin ambulatoire chez les sujets âgés atteints de myélome en Limousin

Introduction : Le vieillissement de la population et l'allongement de l'espérance de vie grâce aux nouvelles molécules induisent une augmentation de la prévalence du myélome multiple (MM) non éligible à un traitement intensif (NTI). Le parcours de soin a été modifié privilégiant le mode ambulatoire. L'objectif de ce travail est de décrire le parcours de soins d'une cohorte de patients atteints de MM de 65 ans et plus, NTI et prise en charge en Limousin.

Matériel et méthode : Etude observationnelle rétrospective monocentrique menée au CHU de Limoges de janvier 2013 à décembre 2016 de tous les nouveaux patients de plus de 65 ans atteints de MM NTI. Les caractéristiques épidémiologiques, démographiques, hématologiques, gériatriques ont été collectées sur tableau Excel pour analyse et le suivi réalisé.

Résultats : 122 patients inclus, médiane d'âge de 77 ans, sex ratio : 0.79, 55% (n=67) entre 75 et 85 ans et 11% (n=14) de plus de 85 ans ; vivant à domicile pour 68% (n=83) des cas dont 51% (n=62) sans aide, adressés pour 50% (n=61) par le médecin traitant. Au diagnostic les patients avaient : douleurs osseuse 53% (n=65), explorés par une imagerie par résonance magnétique (IRM) vertébrale 61% (n=74), hémoglobine médiane de 11 g/dL, dont <10 gr/dL 30% (n=38), calcémie médiane à 2,39mmo/L dont > 3 mmol/l 12% (n=10), créatinine > 177µmol/l 11% (n=14), β2 microglobuline > 5,5 mmol/l 27% (n=33). Première ligne de traitement : Bortézomib pour 68% (n=82) des MM en association avec Melphalan et Prednisone dans 36.9% (n=45) ; IMiD pour 29% (n=36) des MM. Prise en charge ambulatoire dans 92% (n=111) des cas. 19% (n=23) de ré-hospitalisation (1/3 de décompensations cardiaques). Deuxième ligne de traitement : 68% (n=83) des patients, Lénalidomid pour 42% (n=51/83), prise en charge ambulatoire à 96% (n=80/83). Durée moyenne de traitement en 1^{ère} et 2^{ème} ligne : respectivement de 7,7 mois et 8,2 mois, durée moyenne de rémission de 8,5 mois. Après une médiane de suivi de 29 mois, 57% (n=69) des patients étaient vivants, dont 29% (n=35) en cours de traitement et 28% (n=34) en abstention thérapeutique. L'évaluation gériatrique réalisée pour 115 patients classait les MM FIT à 41% et FRAIL à 59% ces derniers ayant significativement plus de complications et hospitalisations (p= 0.0002).

Conclusion : Ce travail montre l'évolution du parcours de soin des MM NTI depuis l'utilisation, dans cette tranche d'âge, des thérapeutiques ciblées : ambulatoire médecin traitant renforcé et proactif, des fragilités et comorbidités sources de complications spécifiques à gérer. L'émergence des nouvelles technologies en santé devrait permettre dans l'avenir de fluidifier et améliorer encore cette prise en charge liant ville et hôpital. Leur champ d'action et leur impact médico-économiques sera à évaluer.

Mots-clés : parcours de soin, myélome, patients âgés, médecin traitant, ambulatoire.

