

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 octobre 2018

Par Anthony BERNARD

Né(e) le 12 juillet 1984 à Limoges

**Devenir des patients âgés pris en charge au CHU de Limoges
atteint d'un lymphome non Hodgkinien agressif, impact de
l'évaluation gériatrique.**

Thèse dirigée par M. le Docteur Jean-Baptiste FARGEAS

Examineurs :

M. Le Professeur Achille TCHALLA Président

Mme. Le Professeur Nathalie DUMOITIER Juge

M. Le Professeur Arnaud JACCARD Juge

Mme. Le Docteur Julie ABRAHAM Juge



Thèse d'exercice

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 octobre 2018

Par Anthony BERNARD

Né(e) le 12 juillet 1984 à Limoges

**Devenir des patients âgés pris en charge au CHU de Limoges
atteint d'un lymphome non Hodgkinien agressif, impact de
l'évaluation gériatrique.**

Thèse dirigée par M. le Docteur Jean-Baptiste FARGEAS

Examineurs :

M. Le Professeur Achille TCHALLA Président

Mme. Le Professeur Nathalie DUMOITIER Juge

M. Le Professeur Arnaud JACCARD Juge

Mme. Le Docteur Julie ABRAHAM Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
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 (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
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
LY Kim	MEDECINE INTERNE
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 (Retraite au 31-07-2018)
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
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	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIESA MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique	(du 1 ^{er} septembe 2016 au 12 janvier 2018)
PREVOST Martine	(du 1 ^{er} septembe 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2017

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)

BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)
CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVRARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE
LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE

USSEGLIO-GROSSO Julie

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et
STOMATOLOGIE

VAYSSE VIC Mathieu

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE

VITAL Pauline

MEDECINE INTERNE B

VITALE Gaetano

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE
MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin

CHIRURGIE INFANTILE
(du 1^{er} mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme

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

LERAT Justine

O.R.L. (du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

Je dédicace cette thèse à ma femme et amie, Marie-Céleste qui m'a accompagné autant dans les moments heureux que dans les plus durs au cours de ces longues années d'études.

Je dédicace également cette thèse à mon maître de thèse, Jean-Baptiste Fargeas, un ami et un maître sans qui ce travail n'aurait jamais abouti.

A ma mère, pour m'avoir élevé, encouragé et soutenu dans ce long parcours que j'ai entrepris.

Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver

Pierre Dac

Remerciements

A nos juges,

A Monsieur le Professeur Achille TCHALLA, Professeur des Universités de Médecine Gériatrique, responsable de service, qui, par sa confiance, son enthousiasme et sa pédagogie a su m'inculquer l'amour de la gériatrie et l'envie de faire rayonner cette discipline.

A Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER, Professeur des Universités de Médecine Générale, responsable du Département de Médecine Générale, qui enseigne sa spécialité de manière humaine et sincère et me fait l'honneur de juger mon travail aujourd'hui.

A Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD, Professeur des universités, médecin des hôpitaux, chef de service d'Hématologie clinique et Thérapie Cellulaire, très à l'écoute de ses équipes, qui a su me passionner au cours de ses enseignements universitaires pour cette discipline riche et complexe.

A Madame le Docteur Julie ABRAHAM, Docteur responsable des pathologies lymphoïdes et des greffes de moelle dans le service d'Hématologie clinique et Thérapie Cellulaire, qui me fait l'honneur de juger mon travail. Une chef unique.

A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste FARGEAS, Hémato-Gériatre au sein du service d'Hématologie clinique et Thérapie Cellulaire et Médecin Généraliste à Saint-Yrieix-la-Perche. Merci pour tout ce que tu m'apportes, sur le plan professionnel et personnel, à moi et à Marie, ce fut un réel bonheur d'avoir croisé ta route il y a 3 ans maintenant.

Aux personnes qui ont contribué à ce travail,

A Agnès OLIVRIE, Attachée de recherche Clinique dans le service d'Hématologie clinique et Thérapie Cellulaire, qui a réalisé un énorme travail pour l'élaboration de cette thèse. Merci du tout ce temps passé à m'aider.

A Olivier CHICAUD, Attachée de recherche Clinique dans le service d'Hématologie clinique et Thérapie Cellulaire, qui a contribué à l'élaboration de ce travail. Merci pour tout ce temps passé à m'aider.

A Diane TILMANT-TATISCHEFF, infirmière d'hémato-gériatrie dans le service d'Hématologie clinique et Thérapie Cellulaire, pour la qualité de son recueil d'évaluation.

Aux médecins et équipes qui m'ont aidé

Monsieur le Docteur Stéphane MOREAU, Madame le Docteur Natalia DMYTRUK, Madame le Docteur Amélie PENOT, et aux infirmières du service d'HDJ d'Hématologie.

Au Docteur Arnaud PAPON, merci pour ce semestre en gériatrie riche en enseignement.

Au Docteur Nadège LAUCHET, merci pour ta gentillesse et ton soutien lors de mon semestre en médecine générale.

A mes anciens et futurs collègues de St-Yrieix-la-Perche

Au Docteur Anne SIRVEN, chef en médecine gériatrique et future collègue. Merci pour ces bons moments.

Au Docteur Marie GUITTON, collègue lors de mon FFI l'été 2015, merci pour ces moments inoubliables. Hâte de commencer à l'HDJ avec toi.

Au futur Docteur Mélanie FLOURAT, coloc' et collègue, merci pour les bons moments passés ensemble avec Pierre et nos partis interminables de Zombicide.

Au Docteur Vincent DOUZON et au Docteur Thomas Rochette, mes premiers chefs qui m'ont donné l'envie de la gériatrie, merci pour tout.

Aux familles et amis

A ma famille, oncles et tantes, cousins et cousines qui n'ont jamais douté de moi.

A ma belle mère et belle-mamie (mamie), merci de votre gentillesse et votre soutien.

Eva, ma plus vieille amie et **Gregory,** merci pour ce long parcours de rigolade et de soutien sans faille pour toutes ces étapes traversées, je vous souhaite plein de bonheur avec **Lorelei et Galaad.**

A **Alexandre,** mon premier ami rencontré à la Faculté de Sciences de Limoges. Merci pour tes encouragements et ton soutien. Merci d'avoir su croire en moi lors de mon changement d'orientation et lors de la préparation du concours de médecine.

A **Fériel** et **Anne-Lise.** Merci de votre soutien et d'avoir toujours été là depuis de nombreuses années maintenant, en compagnie de **Benoît** et maintenant d'**Hervé.** Merci de croire en moi.

A **Jean-Louis,** compagnon depuis ces dix dernières années.

A Etienne COGNE, Etienne HERAULT, Clémence BUSQUET, Prune CROUZAL, Elodie MARCELLAUD, Sébastien COTIN, Rémy FOUSSAT, Marie BRESSOLLIER, François LAMARCHE, Patric DICKSON.

A la famille DAHU.

A la famille RIZAT.

Aux autres que j'oublie mais à qui je pense.

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

Introduction	26
I. La population gériatrique : définition, démographie et perspectives.....	28
I.1. Définition du vieillissement.....	28
I.2. Population gériatrique dans le monde.....	29
I.3. La population gériatrique en France : données actuelles et perspectives.....	33
I.4. La population gériatrique en Nouvelle-Aquitaine.....	37
I.5. La personne âgée dépendante et enjeux économiques.....	39
II. L'évaluation gériatrique.....	43
II.1. Le concept de fragilité.....	43
II.2. Le concept de comprehensive geriatric assessment.....	45
II.3. Composition du CGA.....	46
II.3.1. Le statut fonctionnel.....	46
II.3.2. Le risque de chute.....	48
II.3.3. Comorbidités.....	51
II.3.4. La polymédication.....	52
II.3.5. L'état nutritionnel.....	53
II.3.6. L'état cognitif.....	54
II.3.7. Etat psychologique.....	55
II.3.8. Isolement social.....	55
II.4. Forces et limites du CGA.....	55
III. Chapitre 3 : L'évaluation gériatrique abrégée : Le GER-H7.....	59
IV. Chapitre 4 : Les hémopathies malignes du sujet âgé.....	65
IV.1. Généralités et spécificités des hémopathies malignes du sujet âgé.....	65
IV.2. Lymphomes non Hodgkinien.....	67
IV.2.1. Données générales.....	67
IV.2.2. Spécificités thérapeutiques gériatriques.....	70
V. Chapitre 5 : Les structures de prise en charge en limousin.....	72
V.1. Le réseau HEMATOLIM.....	72
V.2. La prise en charge gériatrique.....	73
V.3. L'interface hématologie - gériatrique.....	74
VI. Chapitre 6 : Devenir des patients âgés pris en charge au CHU de Limoges atteint d'un lymphome non Hodgkinien agressif, impact de l'évaluation gériatrique.....	76
VI.1. Introduction.....	76
VI.2. Méthode.....	76
VI.2.1. Objectif de l'étude.....	76
VI.2.2 Design de l'étude.....	77
VI.2.2. Analyse statistique.....	78
VI.2.4. Caractéristiques de la population.....	79
VI.3. Résultats.....	80
VI.3.1. Caractéristiques générales de la population étudiée, données hématologiques et gériatriques.....	80
VI.3.2. Analyse des événements intercurrents lors du parcours de soins.....	84
VI.3.3. Donnée de survie.....	88

VI.4. Discussion.....	93
VI.4.1. Présentation initiale.....	93
VI.4.2. Thérapeutiques administrées.....	96
VI.4.3. Complications.....	97
VI.4.4. Réponse thérapeutique.....	98
VI.4.5. Limites.....	100
Il s'agit d'abord d'une exploitation de données de manière rétrospective avec les limites connues. Nous nous sommes attachés à être les plus précis possible dans l'exploitation des bases de données et une double recherche des évènements intercurrent fut menée. Le nombre de patients inclus a permis l'obtention de données statistiquement significatives mais des analyses de sous-groupes n'ont pas été possible compte tenu d'échantillon devenant trop faibles.....	100
D'un point de vue hématologique, la cohorte n'est pas parfaitement homogène. En effet, pour obtenir un nombre de patients suffisants, nous avons inclus plusieurs types d'hémopathies lymphoïdes. Nous nous sommes attachés à ne conserver des lymphomes du manteau agressifs mais les référentiels thérapeutiques ne sont pas les mêmes et notamment, au grand âge par rapport aux lymphomes B diffus à grandes cellules.....	100
Nous avons pu mettre en évidence des données intéressantes concernant la survie des différents sous-groupes mais nous n'avons pas pondéré cette survie à la qualité de vie et l'autonomie. Pourtant ces données sont fondamentales en gériatrie. Plus que n'importe quelle tranche d'âge, « le prix » de la rémission et l'autonomie fonctionnelle restante, base de la qualité de vie, doivent être étudié. Cela est lié à un manque de temps, des données étant collectées et pouvant être analysées en vue d'une diffusion éventuelle de ce travail.....	100
Rares furent les patients inclus dans un protocole de recherche clinique dans cette période pour deux raisons : la manque de protocoles ouverts dès ces pathologies, la cette tranche d'âge et le faible nombre de molécules innovantes disponibles ces années-là.....	100
Conclusion.....	102
Références bibliographiques.....	103
Annexes.....	112
Serment d'Hippocrate.....	119

Table des illustrations

Figure 1: Taille et repartition de la population mondiale âgée de 60 ans ou plus par groupe de pays, 1950, 1975, 2005, 2025 et 2050.....	29
Figure 2 : Période nécessaire pour que la proportion de la population âgée de 65 ans ou plus passe de 7 à 14% et de 14 à 21%, dans certains pays.....	31
Figure 3 : Pyramides des âges du monde et de groupes de pays, 1950, 2005 et 2050.	32
Figure 4: Pyramide des âges au 1 ^{er} janvier 2016.....	34
Figure 5: pyramide des âges en 2060.	37
Figure 6 : Estimation de population- pyramides des âges :.....	38
Figure 7: Le pourcentage de seniors par département en Nouvelle-Aquitaine.....	38
Figure 8: Projections départementales et régionales de populations à horizon 2050.....	39
Figure 9: Taux de dépendance par âge au sens de l'APA.	41
Figure 10: Model de Bouchon.....	43
Figure 11: Schema représentant la physio-pathologie de la fragilité.....	44
Figure 12: Pourcentage d'hospitalisation des personnes âgées de 65 ans et plus qui se sont présentées aux urgences pour chute, selon l'âge et le sexe.....	49
Figure 13: Stratégie thérapeutique en deux temps chez le patient âgé atteint de cancer.....	58
Figure 14: Groupe thérapeutiques selon les résultats de l'évaluation gériatrique.....	60
Figure 15: Concept d'évaluation gériatrique abrégée.....	61
Figure 16: L'outil de dépistage GER-H7.	64
Figure 17: Diagramme de flux de l'étude	79

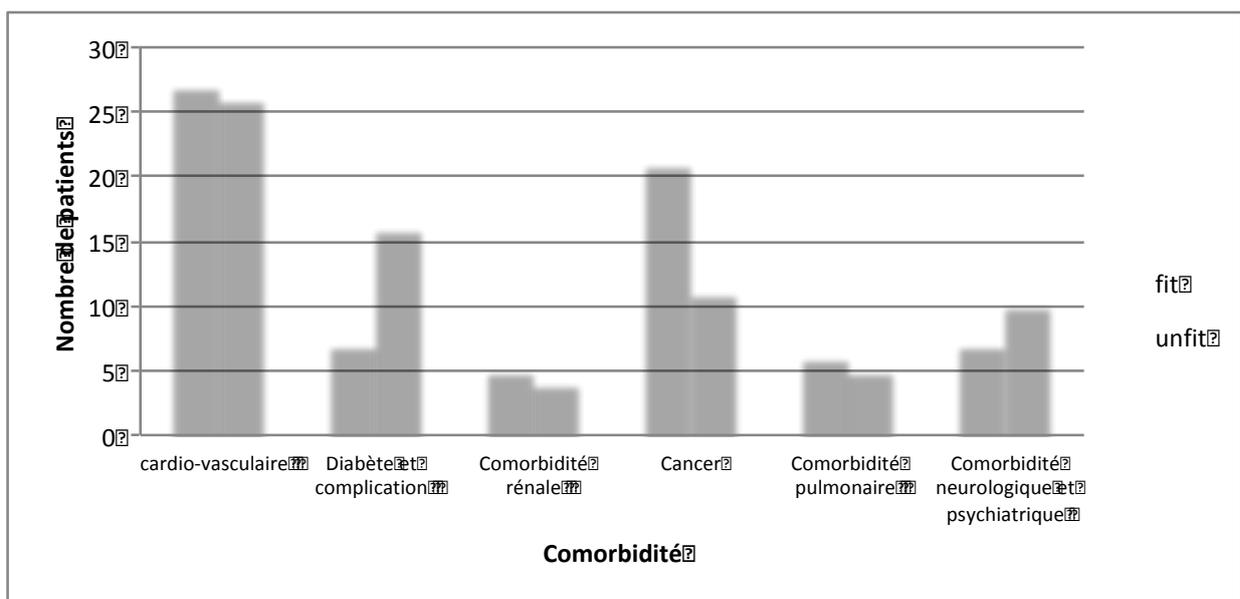


Figure 18: Comorbidité selon le statut fit ou unfit. 82

Figure 19: Courbe de survie sans progression (PFS) selon l'évaluation gériatrique	89
Figure 20: Courbe de survie globale (OS) selon l'évaluation gériatrique.....	90
Figure 21: Courbe de PFS en fonction du temps	91
Figure 22: Courbe d'OS en fonction du temps	91
Figure 23: Courbe d'OS en fonction du temps	92
Figure 24: Courbe d'OS en fonction de l'évaluation gériatrique (groupe rouge= patients traités par R-CHOP, groupe bleu= patients traités par R-ZEM)	93

Table des tableaux

Tableau 1: Population âgée de 80 ans ou plus pour certaines pays ou groupes de pays, 1950, 2005 et 2050.	30
Tableau 2 : Evolution de l'espérance de vie selon l'âge (source INSEE).	33
Tableau 3: Population par groupe d'âges en % Population par groupe	35
Tableau 4: Projection des populations par groupe d'âges en % Population par groupe d'âges.	36
Tableau 5: En millions d'euros dépenses de soins de longue durée aux personnes âgées. .	42
Tableau 6: Effectifs, taux bruts et standardisés de mortalité par chute selon l'âge et le sexe chez les personnes âgés de 65 ans et plus. Taux pour 100 000 habitants.	50
Tableau 7: Principales études de prévalence des comorbidités chez les patients âgés.....	51
Tableau 8: Critères permettant d'évoquer le diagnostic de dénutrition à partir d'outils diagnostiques « simples ».	53
Tableau 9: Hétérogénéité des domaines étudiés et des outils utilisés lors de l'évaluation gériatrique approfondie des patients âgés atteints de cancer.	57
Tableau 10: Outil de dépistage gériatrique G8.....	62
Tableau 11: Prévalence des cancers chez l'Homme en 2008.....	68
Tableau 12: Prévalence des cancers chez la Femme en 2008.....	69
Tableau 13: Caractéristique hématologique à la prise en charge selon le statut gériatrique.	80
Tableau 14: Caractéristique hématologique à la prise en charge selon l'âge.....	81
Tableau 15: Comorbidité selon le statut fit ou unfit	81
Tableau 16: Polymédication selon le statut fit ou unfit.	82
Tableau 17: Traitement de première ligne selon le statut gériatrique et l'Age.	83
Tableau 18: Traitement de deuxième ligne selon le statut gériatrique et l'âge.	84
Tableau 19: Traitement de troisième ligne selon le statut gériatrique et l'âge.	84
Tableau 20: Toxicités et hospitalisations selon les statuts fit ou unfit.....	85
Tableau 21: Toxicités et hospitalisations selon l'âge.	86
Tableau 22: Nombre d'hospitalisation au cours du traitement de première ligne.	86
Tableau 23: Nombre d'hospitalisation au cours du traitement de deuxième ligne.	86
Tableau 24: Nombre d'hospitalisation au cours du traitement de troisième ligne.....	86
Tableau 25: Raisons de fin de traitement selon les statut fit ou unfit.....	87
Tableau 26: raison de fin de traitement selon l'âge.....	88
Tableau 27: Qualités de réponse.....	88
Tableau 28: Données de survie selon le statut gériatrique.	89

Tableau 29 : Données de survie selon l'âge	90
Tableau 30: Réponse, PFS et OS selon le statut ZEM vs CHOP en ligne 1.	92

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 hémopathies lymphoïdes dans la population âgée. Ceci est lié à 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 lymphome 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 réalisés dans les hôpitaux de jours au cours des dernières années tend à modifier le parcours de soins des patients de plus en plus ambulatoire. Devant les enjeux médico-économiques actuels, avec des ressources limitées, il semble essentiel de s'orienter vers de meilleures organisations dans la collaboration ville-hôpital au bénéfice du patient.

Je m'attacherai d'abord dans un premier chapitre à donner une définition et une description de la population âgée, puis dans un deuxième chapitre à exposer la problématique de fragilité et à décrire quelles sont les grands axes importants décrits dans la littérature qui entre dans une évaluation gériatrique standardisée et permettant une meilleure prise en charge de nos populations séniors. Un troisième chapitre introduira un outil d'évaluation validé au sein du service d'Hématologie du CHU de Limoges et qui sera celui utilisé pour notre travail de recherche. Un quatrième chapitre répond à la nécessité d'appréhender les pathologies lymphoïdes et la spécificité de leurs traitements chez la personne âgée. Un cinquième chapitre sur le réseau local en hématologie et gériatrie permet de faire le lien entre ces deux spécialités qui sont en étroite collaboration dans la bonne prise en charge des patients de notre étude.

Enfin le chapitre six de ce travail de thèse consiste à réaliser une analyse rétrospective d'une cohorte de patients âgés atteints d'un Lymphome non Hodgkinien agressif ayant bénéficié d'un parcours de soins hémato- gériatrique.

En premier lieu ont été analysés la présentation initiale de ces patients, dont leurs comorbidités et polymédication. Puis leur devenir lors des trois premières lignes de traitement (complications, hospitalisations, toxicités).

En second lieu l'ensemble des données du parcours de soins et les données de survie ont été établis et également analysées.

Le but étant de démontrer que l'évaluation gériatrique avait un impact positif sur la prise en charge de nos patients âgés dont l'approche est plus délicat et compliquée que chez les patients plus jeunes.

I. La population gériatrique : définition, démographie et perspectives.

I.1. Définition du vieillissement.

Dans la littérature, il n'y a pas de définition officiellement claire de la personne âgée ou du seuil de vieillesse. En effet ces dernières connaissent plusieurs définitions plus ou moins précises.

-Du point de vue sociologique : l'état de vieillesse ne serait pas déterminé par l'âge à l'état civile (âge chronologique). Il le serait avant tout à la fois par son état social (donc du point de vue des autres) et psychologique (la sensation d'être âgé en tant qu'état d'esprit). [1] L'OMS, l'Organisation Mondiale de la Santé, retient le critère d'âge de 60 ans et plus (seuil utilisé pour ses articles).

L'âge de 60 ou 65 ans, équivalent à peu près à l'âge de la retraite dans la plupart des pays développés, serait le début de la vieillesse. [2]

D'autres significations sociales de l'âge sont plus significatives dans de nombreux pays en développement où le temps chronologique a peu ou pas d'importance dans le sens de la vieillesse : c'est la perte des rôles qui accompagne le déclin physique qui est importante pour définir la vieillesse. Ainsi, contrairement aux étapes chronologiques qui marquent les étapes de la vie dans le monde développé, la vieillesse dans de nombreux pays en développement commence à un point où la contribution active n'est plus possible. [3]

-D'une façon plus générale et technique : le « vieillissement » est défini comme une ou plusieurs modifications fonctionnelles diminuant progressivement l'aptitude d'un objet, d'une information ou d'un organisme à assurer ses fonctions [4]

Ainsi le vieillissement d'un organisme vivant correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir d'un l'âge dite "mûr".

-Du point de vue biologique : le vieillissement est le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps. Celle-ci entraîne une dégradation progressive des capacités physiques, physiologiques et mentales entraînant une majoration du risque de maladie et aboutie, enfin, aux décès. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques (vieillesse intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie.

Il s'agit d'un processus lent et progressif qui doit être distingué des manifestations des maladies. L'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement des effets du vieillissement et des effets additifs de maladies passées (séquelles), actuelles, chroniques ou aiguës.

-Au-delà des changements biologiques, le vieillissement du point de vue psychologique est aussi associé à d'autres transitions de vie comme le départ en retraite, la réinstallation dans un logement plus adapté et le décès des amis ou du partenaire.

Ainsi la perception de sa vieillesse ou de celle des autres est très variable et personnelle. [5]

I.2. Population gériatrique dans le monde.

Selon les chiffres de l'OMS, entre 2015 et 2050, la proportion des 60 ans et plus dans la population mondiale va presque doubler, passant de 12% à 22%.

Partout dans le monde, les gens vivent plus longtemps. Aujourd'hui, pour la première fois dans l'histoire, la majorité des populations peut espérer vivre jusqu'à 60 ans et au-delà. [6] D'ici à 2050, on s'attend à ce que la population mondiale âgée de 60 ans et plus atteigne 2 milliards de personnes, contre 900 millions en 2015.

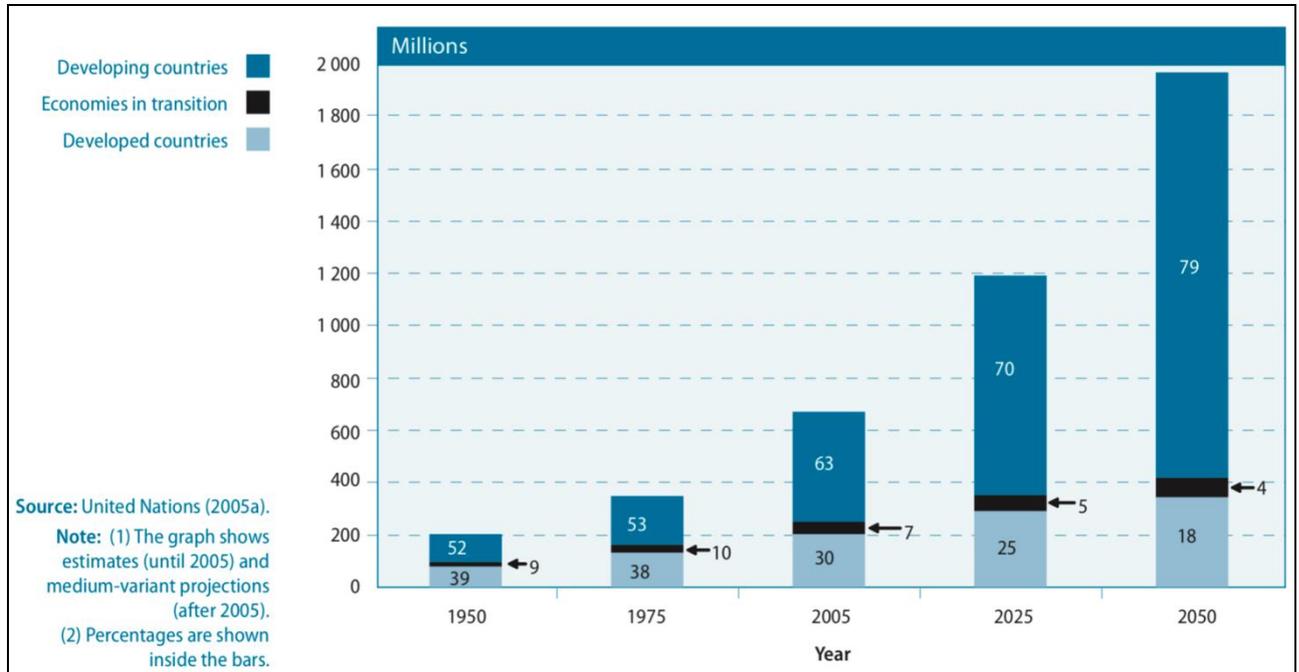


Figure 1: Taille et repartition de la population mondiale âgée de 60 ans ou plus par groupe de pays, 1950, 1975, 2005, 2025 et 2050.

La population des plus de 80 ans va proportionnellement avoir de plus en plus d'importance avec des chiffres pour 2050 dans les pays en voies de développement dépassant ceux d'aujourd'hui dans les pays développés.

Tableau 1: Population âgée de 80 ans ou plus pour certaines pays ou groupes de pays, 1950, 2005 et 2050.

	Number of persons aged 80 years or over (thousands)			Number of persons aged 80 years or over as a proportion of the total population (percentage)			Number of persons aged 80 years or over as a proportion of the population aged 60 years or over (percentage)		
	1950	2005	2050	1950	2005	2050	1950	2005	2050
World	13 780	86 648	394 224	0.5	1.3	4.3	6.7	12.9	20.0
Developed countries	6 815	39 309	105 082	1.1	4.0	9.8	8.6	19.3	30.5
Europe	4 374	20 568	52 059	1.1	4.1	10.7	8.7	18.7	30.6
Japan	376	6 187	17 159	0.4	4.8	15.3	5.8	18.3	36.7
United States	1 801	10 605	28 725	1.1	3.6	7.3	9.1	21.3	27.5
Canada, Australia, New Zealand	264	1 949	7 138	1.1	3.5	9.4	9.3	19.6	30.5
Economies in transition	1 914	5 852	14 113	1.0	1.9	5.4	10.0	12.4	18.5
Commonwealth of Independent States	1 745	5 365	12 631	1.0	1.9	5.3	10.0	12.5	18.2
South-eastern Europe	169	487	1 481	1.1	2.0	6.9	10.4	11.1	21.5
Developing countries	5 051	41 487	275 030	0.3	0.8	3.5	4.7	9.8	17.8
Latin America and the Caribbean	656	6 700	40 348	0.4	1.2	5.2	6.6	13.6	21.4
East Asia and the Pacific	2 269	19 659	136 814	0.3	1.0	6.1	4.2	9.9	21.5
South Asia	1 403	10 602	68 994	0.3	0.7	2.9	4.9	9.3	14.8
Western Asia	126	994	8 804	0.3	0.5	2.4	4.8	8.3	13.9
Africa	597	3 532	20 069	0.3	0.4	1.0	5.0	7.4	10.4

Source: United Nations (2005a).
Note: The table shows estimates (until 2005) and medium-variant projections (after 2005).

Dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, cela est largement dû à la forte diminution des taux de mortalité des populations plus jeunes, en particulier pendant l'enfance et lors de l'accouchement, ainsi que grâce à la baisse marquée des maladies infectieuses [7].

Dans les pays à revenus élevés, l'augmentation continue de l'espérance de vie est maintenant principalement due à la baisse de mortalité des personnes les plus âgées.

Le vieillissement de la population s'accélère fortement à l'échelle planétaire. Par exemple, alors que la France a eu presque 150 ans pour s'adapter à l'augmentation de la part des 60 ans et plus dans la population (laquelle est passée de 10% à 20% sur cette période), le Brésil, la Chine et l'Inde n'auront qu'un peu plus de 20 ans pour le faire.

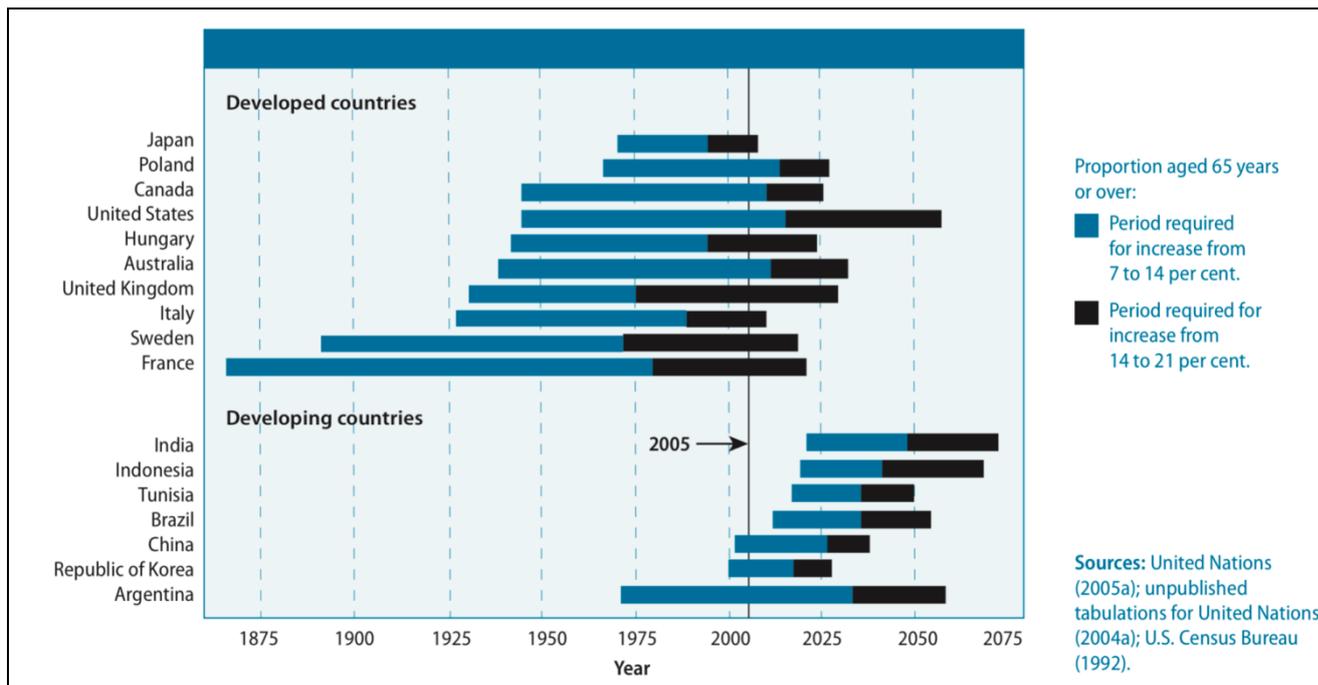


Figure 2 : Période nécessaire pour que la proportion de la population âgée de 65 ans ou plus passe de 7 à 14% et de 14 à 21%, dans certains pays.

Les pyramides des âges des différents pays dans le monde vont progressivement s'harmoniser pour prendre une forme semblable à celle que l'on peut d'hors et déjà observer dans nos pays développés.

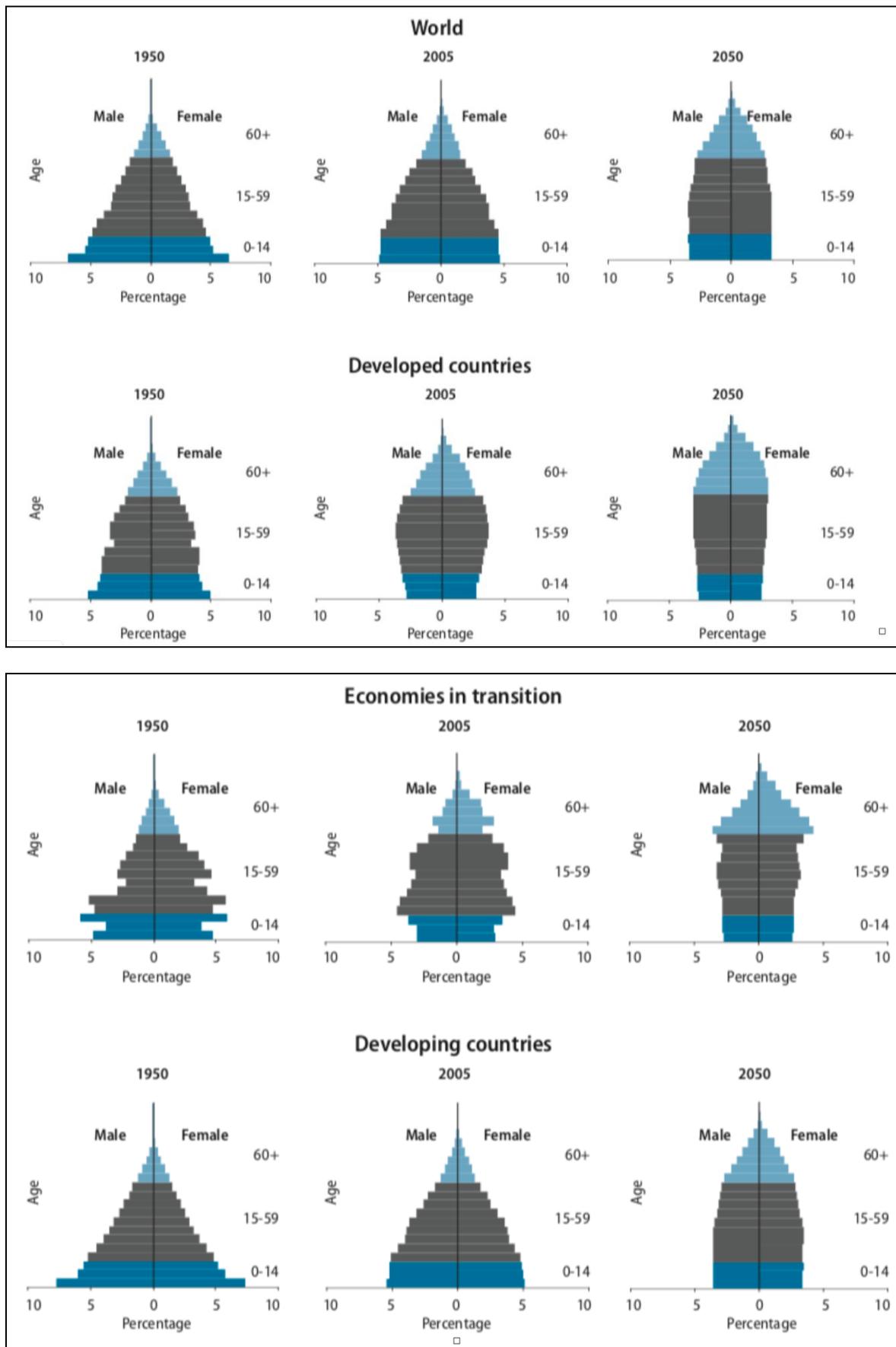


Figure 3 : Pyramides des âges du monde et de groupes de pays, 1950, 2005 et 2050.

Cette première description mondiale de la population gériatrique mondiale démontre bien le fait que le vieillissement est un enjeu mondial avec l'arrivée de nombreuses problématiques d'organisation sociétale pour y faire face.

I.3. La population gériatrique en France : données actuelles et perspectives.

En France, en 2016, l'espérance de vie à la naissance pour une femme est de 85,4 ans en moyenne et de 79,3 ans pour un homme [8]

Tableau 2 : Evolution de l'espérance de vie selon l'âge (source INSEE).

	Hommes			Femmes		
	2000	2005	2016 (p)	2000	2005	2016 (p)
0 an	75,2	76,7	79,3	82,8	83,8	85,4
1 an	74,6	76,0	78,7	82,1	83,1	84,7
20 ans	56,0	57,4	59,9	63,4	64,3	65,8
40 ans	37,2	38,4	40,7	43,9	44,8	46,2
60 ans	20,4	21,4	23,2	25,6	26,4	27,6

en années

p : données provisoires.

Champ : France hors Mayotte pour 2000 et 2005 et y c. Mayotte pour 2016.

Source : Insee, estimations de population et statistiques de l'état civil.

Au 1er janvier 2016, la France compte 66,6 millions d'habitants. Avec l'allongement de la durée de vie et l'avancée en âge des générations du baby-boom, le vieillissement de la population française se poursuit.

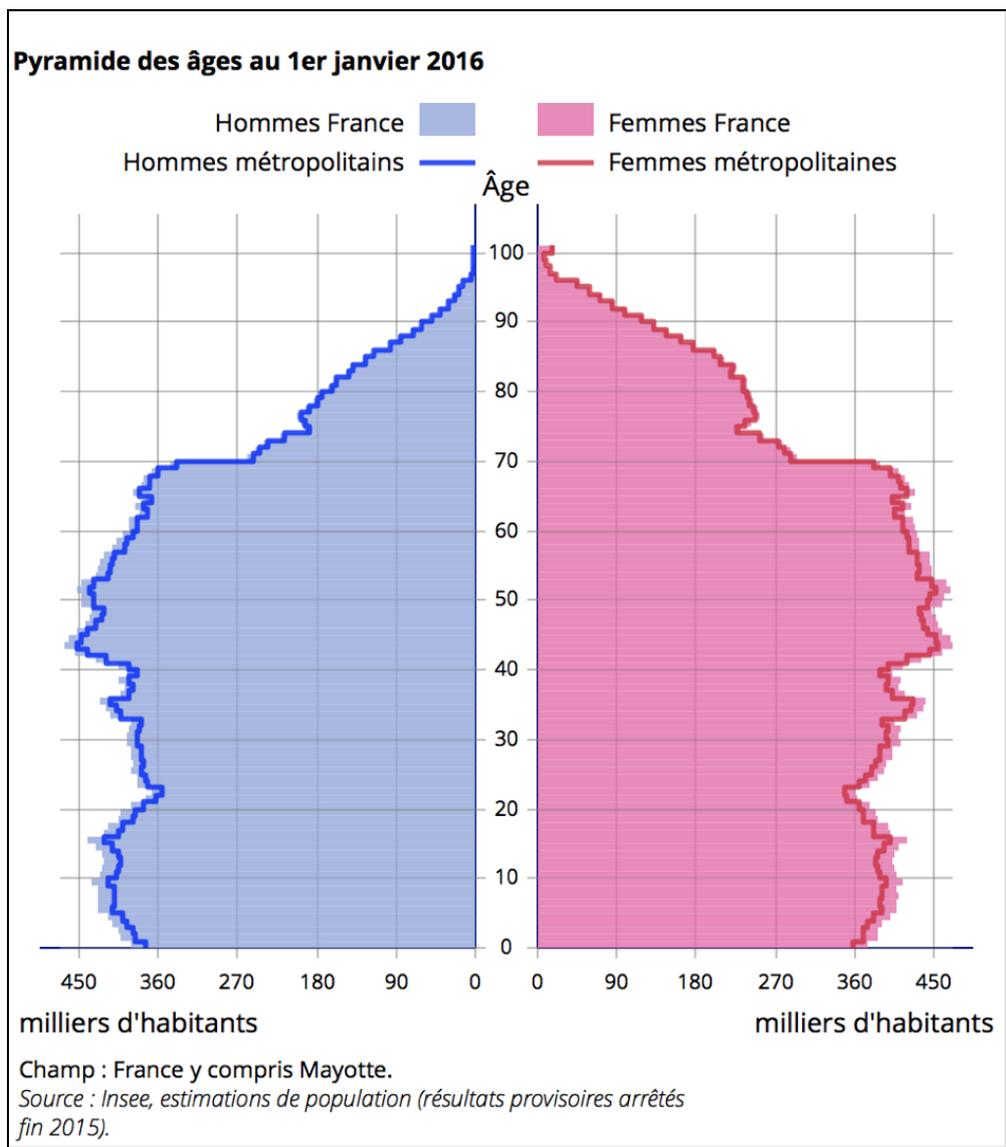


Figure 4: Pyramide des âges au 1^{er} janvier 2016.

Les habitants âgés d'au moins 65 ans représentent 18,8 % de la population, pour les habitants âgés de 75 ans ou plus, il représentent près d'un habitant sur dix au 1er janvier 2016. En revanche, la part des jeunes âgés de moins de 20 ans a reculé pour s'établir à 24,6 % au 1er janvier 2016. Les habitants âgés de 20 à 59 ans représentent, pour leur part, un peu plus de la moitié de la population.

Tableau 3: Population par groupe d'âges en % Population par groupe d'âges.

Au 1 ^{er} janvier	Moins de 20 ans	20 ans à 59 ans	60 ans ou plus	dont 75 ans ou plus	Ensemble en milliers
1991	27,7	53,2	19,0	6,6	58 280,1
2000	25,8	53,8	20,4	7,1	60 508,2
2010	24,8	52,6	22,6	8,8	64 612,9
2011	24,7	52,2	23,1	8,9	64 933,4
2012	24,6	51,9	23,5	9,0	65 241,2
2013 (r)	24,5	51,6	23,9	9,0	65 564,8
2014 (p)	24,6	51,2	24,1	9,1	66 074,3
2015 (p)	24,6	50,8	24,5	9,1	66 380,6
2016 (p)	24,6	50,5	24,9	9,1	66 627,6

p : données provisoires.
r : données révisées.

Selon les projections de population de l'INSEE, si les tendances démographiques observées jusqu'ici se maintiennent, la France métropolitaine compterait 73,6 millions d'habitants au 1er janvier 2060. L'âge moyen de la population résidant en France métropolitaine passerait à 45 ans en 2060, contre 41,2 ans en 2016

Tableau 4: Projection des populations par groupe d'âges en % Population par groupe d'âges.

	Population au 1 ^{er} janvier en million	Moins de 20 ans	20 ans à 59 ans	60 ans à 74 ans	75 ans ou plus
2020	66,0	23,9	49,6	17,0	9,4
2025	67,3	23,5	48,4	17,2	10,9
2030	68,5	23,0	47,5	17,1	12,3
2035	69,7	22,6	46,7	17,1	13,6
2040	70,7	22,4	46,6	16,3	14,7
2050	72,3	22,3	45,9	15,9	16,0
2060	73,6	22,1	45,8	15,9	16,2

Ainsi toujours Selon l'INSEE: jusqu'en 2035, la proportion de personnes âgées de plus de 60 ans progresserait fortement. Cette forte augmentation serait transitoire et correspondrait au passage à ces âges des générations issues du baby-boom. Après 2035, leur part devrait continuer à progresser mais de façon plus modérée. En 2060, 23,6 millions de personnes seraient âgées de plus de 60 ans, soit une personne sur trois.

En France on pourrait compter 200 000 centenaires en 2060. La pyramide des âges de la France métropolitaine de 2060 sauf événement majeur modifiant la démographie, renvoie l'image d'une répartition de la population par âge très équilibrée. L'empreinte des grands chocs démographiques passés (seconde guerre mondiale et baby-boom) aura alors disparu.

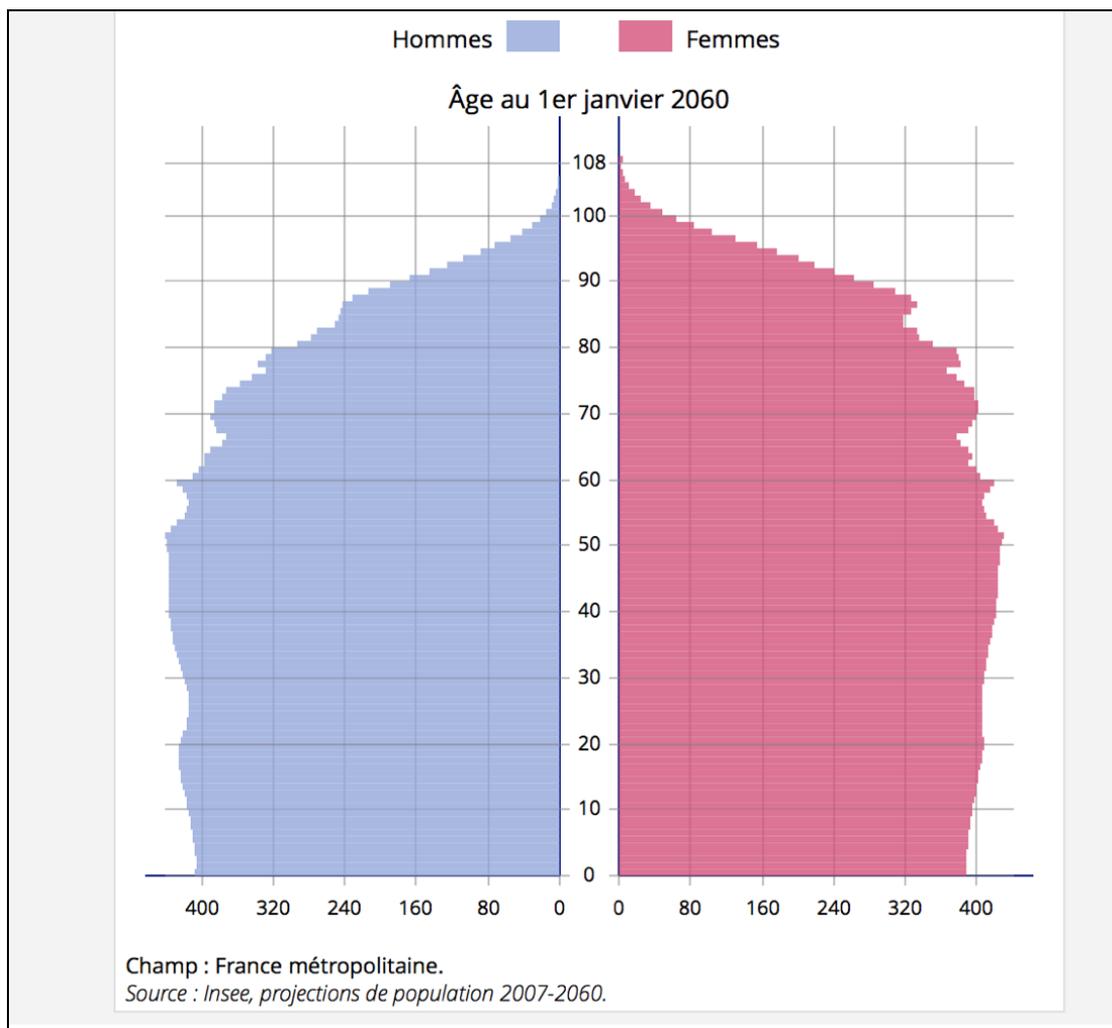


Figure 5: pyramide des âges en 2060.

La gestion sanitaire de cette population est donc un enjeu de santé publique de première importance dans nos années à venir, la variation en terme de coût pour la société d'une bonne prise en charge préventive de cette population ne peut être négligée. Un bon repérage des personnes fragiles est donc nécessaire pour pouvoir, via une prise en charge adaptée, diminuer le passage à un état de dépendance.

I.4. La population gériatrique en Nouvelle-Aquitaine.

Au 1er janvier 2015, la Nouvelle-Aquitaine compte 5 911 482 habitants, ce qui en fait la 4e région la plus peuplée de France (derrière l'Île-de-France, les Hauts-de-France et l'Auvergne-Rhône-Alpes).

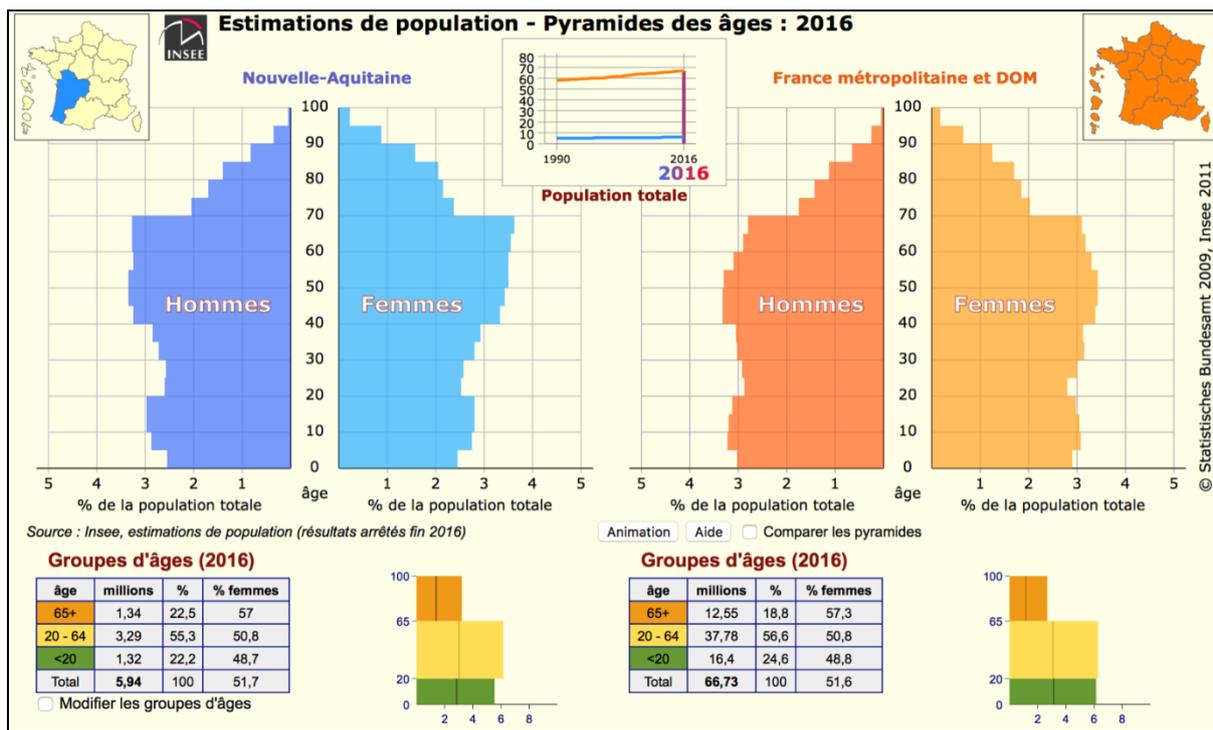


Figure 6 : Estimation de population- pyramides des âges : 2016

De plus la Nouvelle-Aquitaine est actuellement la troisième région la plus vieille de France (derrière la Corse et Provence-Alpes-Côte d'Azur). La répartition de cette population est hétérogène avec un plus fort pourcentage au niveau de la Creuse.

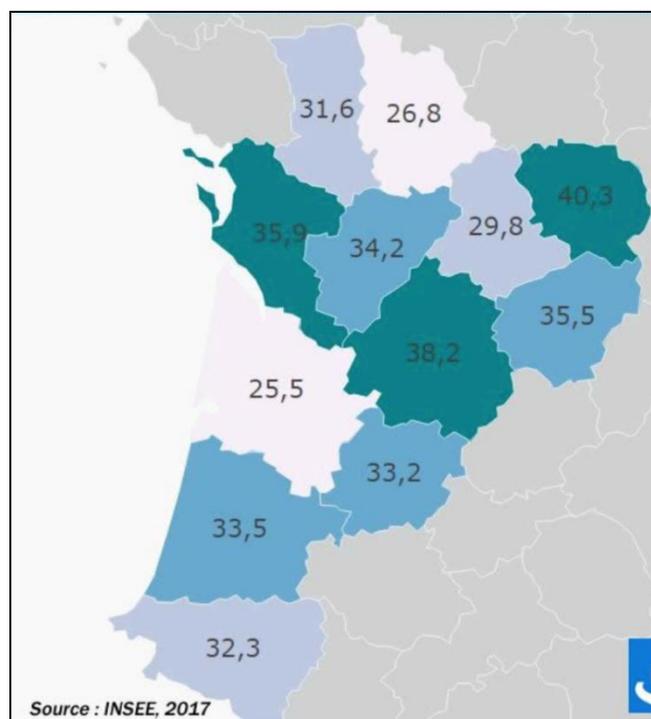


Figure 7: Le pourcentage de seniors par département en Nouvelle-Aquitaine.

Mais l'INSEE prévoit qu'elle pourrait passer en 2e position en 2050. Du fait d'une part du vieillissement de la population et du gain d'espérance de vie et d'autre part de son attractivité au niveau des départements littoraux. La région va continuer à accueillir des personnes qui vont y vieillir.

La pyramide des âges dans cette région sera donc d'un profil ressemblant à celui actuellement avec un renflement au niveau des populations âgées de plus de 65 ans par rapport au profil attendu sur l'ensemble du territoire. (Figure 8).

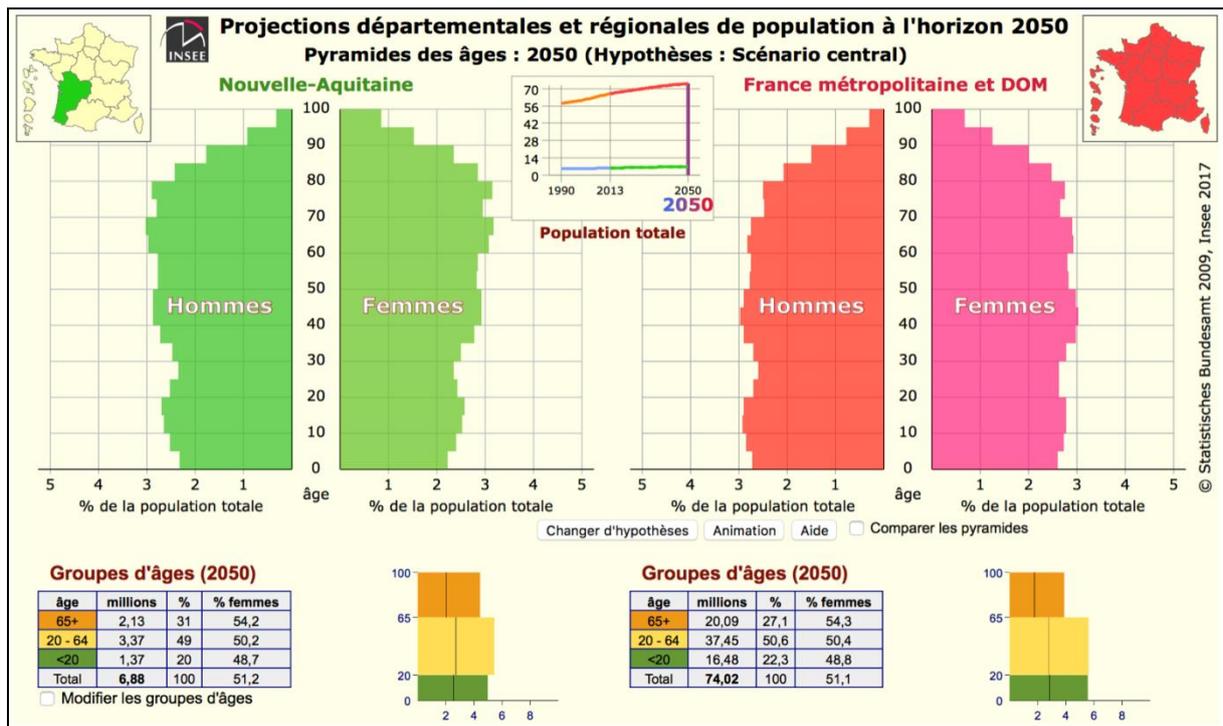


Figure 8: Projections départementales et régionales de populations à horizon 2050.

La nouvelle Aquitaine va devoir prendre en compte ces données et doit se préparer à se confronter aux enjeux de santé publique que cela va impliquer.

1.5. La personne âgée dépendante et enjeux économiques.

La population des personnes âgées n'est pas une population homogène dans leur état de santé, car de façon logique les personnes âgées ont des histoires de vie différentes : selon leurs niveaux socio-économiques, leurs nombres de pathologies accumulées sur toute une vie et leurs différences sur le plan génétique avec des degrés de facteur prédisposant différents à la rapidité de dégénérescence bio-cellulaire et tissulaire.

On se retrouve ainsi avec non pas, une population d'âges bien définis, mais avec bien une multitudes de sous-groupes différents aux capacités différentes et surtout aux besoins différents.

Ces besoins doivent être fournis par la société dont la personne va être dépendante. La dépendance d'une personne âgée est définie comme un état durable de la personne entraînant des incapacités et requérant des aides pour réaliser des actes de la vie quotidienne.

La dépendance d'une personne âgée dépend du degré des limitations fonctionnelles et des restrictions d'activité qu'elle subit, et non directement de son état de santé. La frontière entre dépendance et problème de santé est floue dans la mesure où ces limitations résultent souvent de problèmes de santé actuels ou passés.

Au 1er janvier 2012, en France métropolitaine, 1,17 million de personnes âgées sont dépendantes au sens de l'allocation personnalisée d'autonomie (APA), soit 7,8 % des 60 ans ou plus. À l'horizon 2060, selon le scénario intermédiaire des projections de dépendance, le nombre de personnes âgées dépendantes atteindrait 2,3 millions.

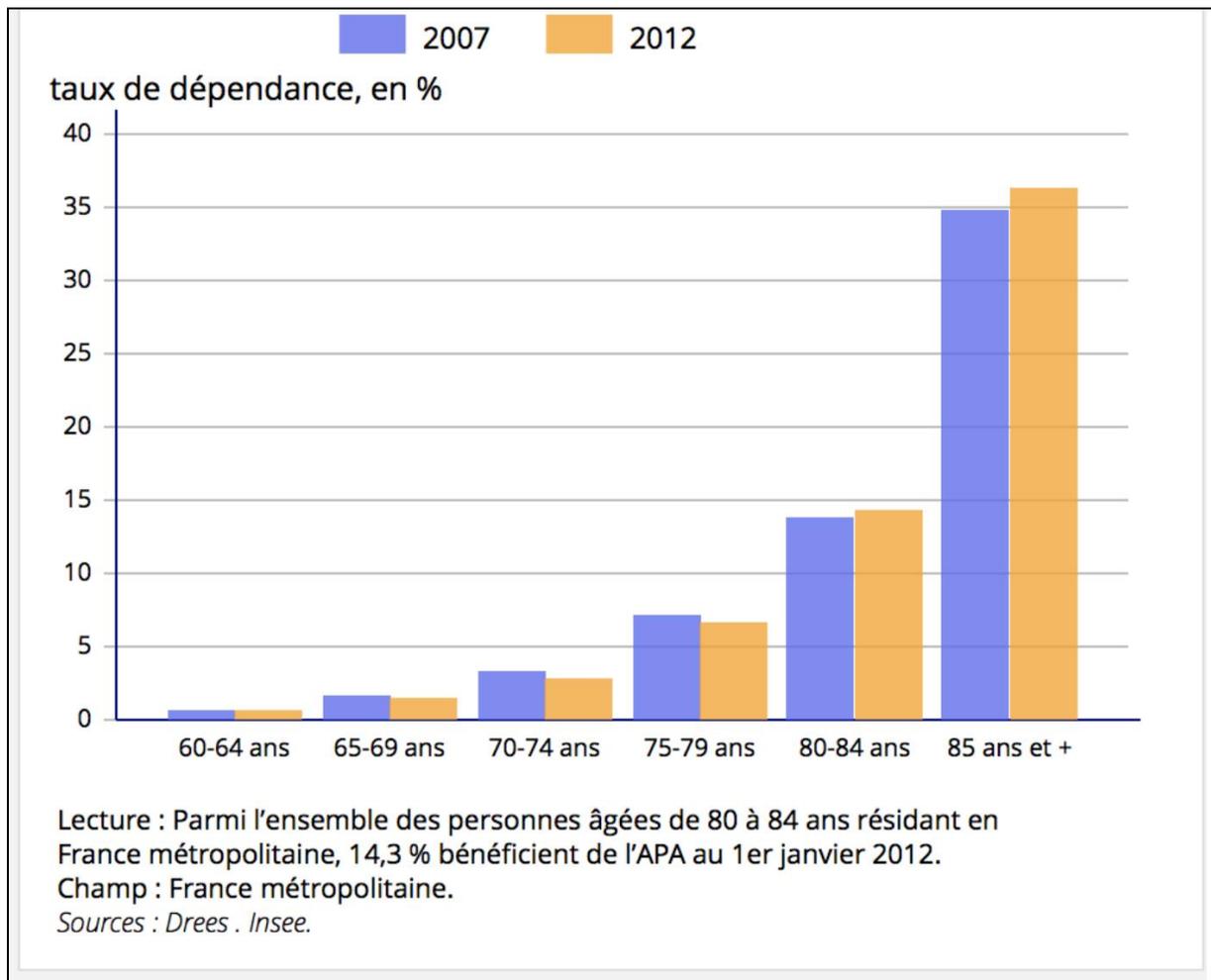


Figure 9: Taux de dépendance par âge au sens de l'APA.

En 2012, 8,3 milliards d'euros sont consacrés aux soins de longue durée des personnes âgées hébergées en établissement (+ 4,4 % en un an). Les services de soins à domicile (SSAD) contribuent à assurer des soins favorisant une prise en charge alternative à l'hébergement en institution. En 2012, ces soins à domicile représentent une valeur de 1,5 milliard d'euros, soit 3 fois plus qu'en 1998.

Tableau 5: En millions d'euros dépenses de soins de longue durée aux personnes âgées.
Source INSEE

	2005	2009	2012
Soins en établissements pour personnes âgées	4 635	7 273	8 468
Évolution en %	15,0	15,3	6,3
Soins de longue durée dans les hôpitaux	1 407	1 258	1 062
Soins en EHPA - EHPAD	3 228	6 015	7 406
Établissements publics	1 972	3 448	4 175
Établissements privés à but non lucratif	790	1 485	1 861
Établissements privés à but lucratif	466	1 083	1 370
Services de soins à domicile (SSAD)	911	1 311	1 469
Évolution en %	8,8	8,3	5,1
Total des soins de longue durée aux personnes âgées	5 546	8 584	9 938
Évolution en %	13,9	14,1	6,2
dont ONDAM (1) personnes âgées	4 142	6 267	8 045
dont Contribution CNSA	0	882	932

Lorsqu'elles vivent à domicile, les personnes âgées ont des dépenses de santé jusqu'à trois fois plus élevées que celles qui sont autonomes, notamment en raison des soins infirmiers, de kinésithérapie et de certains matériels médicaux.

Tous financeurs confondus, les dépenses de prise en charge des personnes âgées dépendantes représentent 30,0 milliards d'euros en 2014, soit 1,40 point de PIB. Plus des trois quarts de ce montant (23,7 milliards d'euros, soit 1,11 point de PIB) sont financés par les pouvoirs publics.

La dépense publique en faveur des personnes dépendantes augmenterait très fortement d'ici à 2060 pour atteindre 2,07 points de PIB, et la dépense totale doublerait presque à 2,78 points de PIB. Les plus fortes évolutions seraient observées de 2030 à 2045, pour des raisons démographiques. [9]

Éviter ou du moins prévenir l'entrée dans la dépendance est aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique et constitue une urgence sanitaire à court terme face au vieillissement de la population qui, selon les projections, risque de provoquer de dangereux déséquilibres financiers en l'absence de plan d'action de prévention et d'amélioration de la prise en charge de la population gériatrique en France.

II. L'évaluation gériatrique.

II.1. Le concept de fragilité.

La définition de la fragilité repose sur une diminution des réserves physiologiques au-dessous d'un seuil de fonctionnalité [10]

Il s'agit d'un concept ciblant prioritairement les personnes âgées. La perte des capacités adaptatives due à la fois au vieillissement et également à des pathologies surajoutées en cours de vie, entraîne de manière progressive un état de fragilité par altération des réserves homéostasiques.

Cette état de fragilité, présent de façon permanente, a pour manifestation principale une instabilité physiologique avec un organisme arrivant difficilement à rétablir un état d'équilibre homéostasique.

Les sujets fragiles sont incapables de s'adapter à une situation de stress. La fragilité est alors un état de faiblesse ne permettant de faire face correctement à une agression, ce qui explique que pour un événement de santé identique et malgré une prise en charge identique chez des personnes présentant un état de santé apparent identique (ou suffisamment proche) les devenirs pourront être très différents.

Le modèle de Bouchon explique que le vieillissement seul ne conduit jamais en dessous du seuil d'insuffisance d'organe mais ce sont la défaillance de l'organe vieilli et l'épisode aigu qui basculent la situation en dessous du seuil d'insuffisance d'organe. [11]

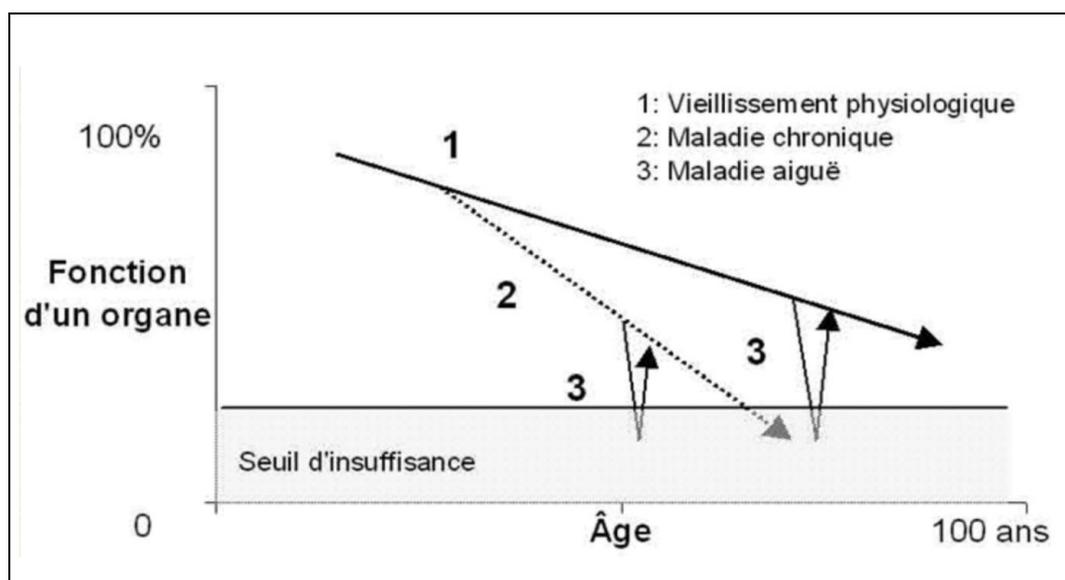


Figure 10: Model de Bouchon.

La fragilité est aussi en pratique un syndrome clinique que l'on peut repérer par des comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. La fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'évènements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisations et d'entrée en institution.

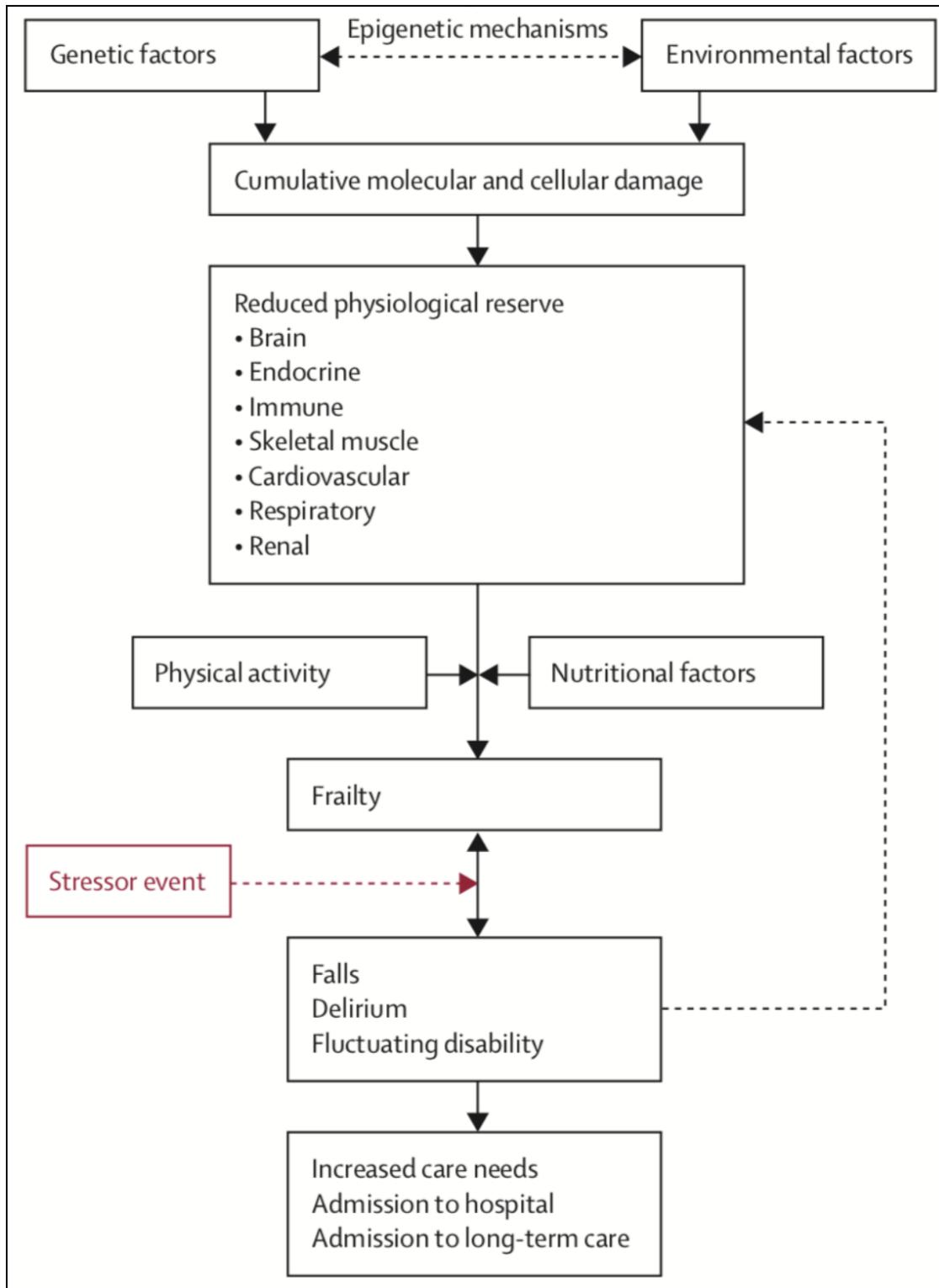


Figure 11: Schema représentant la physio-pathologie de la fragilité.

Selon certains travaux entre 25 et 50% des sujets de plus de 85 ans sont fragiles [12]. Pour améliorer l'espérance de vie en étant en « bonne santé », l'objectif serait de diminuer les pathologies chroniques et les épisodes aigus. Pour cela, il semble nécessaire de repérer les patients fragiles pour lesquels des actions multidisciplinaires et des actions de prévention vont permettre de stabiliser leurs fragilités ou d'améliorer certaines d'entre elles.

En 2004 les National Institutes of Aging et American Geriatrics Society lors d'une conférence d'experts, ont appréhendé la fragilité comme un syndrome clinique regroupant des vulnérabilités, des faiblesses, des instabilités, et des limitations diverses. Il existe dans la littérature de nombreuses études qui ont cherché à mettre en évidence des items discriminants permettant de diagnostiquer cette fragilité ainsi que de découvrir les sujets à risque de le devenir [13].

Sur le plan médical, la personne fragile est une personne présentant un ou plusieurs syndromes gériatriques comprenant : troubles cognitifs, état dépressif, troubles nutritionnels, troubles sensoriels, incontinence, troubles de la marche avec chutes. Le National Comprehensive Cancer Networks identifie cinq critères physiques pour repérer des sujets fragiles : perte de poids, faible activité physique, force de préhension faible, vitesse de marche lente et épuisement. Cependant la fragilité ne se résume pas à un ensemble de critères et l'évaluation gériatrique est devenue nécessaire afin de mieux repérer et prendre en charge ce type de patients [14].

II.2. Le concept de comprehensive geriatric assessment.

Le concept d'évaluation gériatrique standardisée (EGS) ou approche gérontologique globale (AGG) est le principal fondement de la gériatrie moderne. Les années 1980 marquent un tournant dans l'histoire de la discipline gériatrique de façon nette avec la publication par Rubenstein et al. en 1984 de l'étude Sepulveda [15]. Cette étude s'appuyait sur un concept développé au cours des années antérieures : le comprehensive geriatrics assessment (CGA). Elle rapportait des résultats tellement saisissants en termes de bénéfice clinique pour les patients (par exemple la mortalité divisée par deux), que les gériatres du monde entier se sont référés pendant des années à ce concept et à ces travaux pour promouvoir la discipline.

Presque 40 ans plus tard, la Gériatrie, qui reste une discipline « jeune », est cependant solidement et durablement installée dans le paysage des disciplines médicales. En France, comme ailleurs dans le monde, la discipline fait ouvertement référence au concept de comprehensive geriatrics assessment sous la traduction la plus courante d'évaluation gérontologique standardisée (EGS).

L'EGS ou Comprehensive geriatric assessment est un processus diagnostique multidimensionnel et interdisciplinaire du sujet âgé fragile, orienté vers l'identification

systématique des problèmes médicaux et des capacités psychosociales et fonctionnelles. Le but est d'implanter un projet de traitement et de suivi à longue durée tenant compte des réalités personnelles et des besoins des patients, l'évaluation aidant au management des fragilités, au traitement de pathologies non suspectées et la prise en charge du paramètre social.[16]

L'EGS qui complète l'examen clinique classique en gériatrie prend en compte les aspects multidimensionnels du vieillissement. Ses objectifs sont d'évaluer les réserves fonctionnelles du patient, afin de prédire les toxicités des traitements mais aussi d'évaluer l'espérance de vie individuelle, de hiérarchiser l'importance pronostique des différentes pathologies dont souffre le patient, y compris la maladie maligne. De plus, elle permet de reconnaître et de résoudre des situations comme la dépression ou la dénutrition, susceptibles d'altérer la qualité de vie du patient et de diminuer la tolérance des traitements dont les molécules anticancéreuses [17].

II.3. Composition du CGA.

II.3.1. Le statut fonctionnel.

Le statut fonctionnel va permettre de juger du degré d'autonomie du patient et donc d'évaluer son degré de dépendance.

La dépendance est l'impossibilité partielle ou totale pour une personne d'effectuer sans aide les activités de la vie, qu'elles soient physiques, psychiques ou sociales, et de s'adapter à son environnement. Toutes les pathologies peuvent être des causes de survenue ou d'aggravation de la dépendance : démence, maladie destructrice des articulations (coxarthrose, gonarthrose), accident vasculaire cérébral, déficit sensoriel, etc. Chez un même patient, plusieurs causes de dépendances sont souvent mises en évidence, qu'elles soient aiguës ou chroniques. L'intrication de ces causes en fait la gravité et la complexité. L'hospitalisation en elle-même peut être une cause de dépendance. De plus l'autonomie peut être diminuée à cause d'un problème fonctionnel mais également lorsque les fonctions cognitives sont altérées.

La perte d'autonomie augmente la durée d'hospitalisation, les soins de nursing, à l'hôpital mais aussi en dehors [18]. Connaître le degré d'autonomie du patient permet, dans le cadre d'une prise en charge oncologique, de déterminer les attentions particulières dont il devra faire l'objet.

A ce jour, il existe plusieurs échelles majeures pour son évaluation et aujourd'hui, presque tous les travaux relatifs à la dépendance se réfèrent à deux échelles majeures ADL et IADL

issues de deux publications majeures. Ces travaux princeps serviront de base à tous les développements ultérieurs:

- Les activités de base de la vie quotidienne ou Activities of Daily Living (ADL) ou en français index d'indépendance dans les activités de la vie quotidienne (AVQ) également nommer l'indice de Katz [19]: évalue les capacités du patient dans les activités de base de la vie courante (l'habillage, l'hygiène personnelle, la continence, les transferts ou encore la prise alimentaire). Ce sont les activités que nous réalisons dans la vie de tous les jours. L'échelle évalue la capacité des personnes à réaliser ses gestes quotidiens, sans se centrer sur les composantes physiques, mentales ou sociales. Par rapport à chacune de ces fonctions, l'évaluateur doit estimer si la personne est totalement autonome, si elle nécessite une aide partielle ou totale. L'incapacité à réaliser ces performances est en général la résultante d'une pathologie chronique. L'autonomie pour ces activités de base de la vie quotidienne est indispensable pour une vie indépendante à domicile. Selon Extermann [20] cette échelle est l'outil de base pour évaluer la capacité d'autonomie d'un sujet âgé à domicile.

- En 1969, Lawton et Brody développent l'évaluation des activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ en français et IADL pour Instrumental Activities of Daily Life en anglais). [21] L'échelle IADL est une des premières échelles inventées pour apprécier le niveau de fonctionnement d'un patient dans son environnement quotidien. Cette échelle validée chez des patients âgés, permet d'évaluer leur autonomie dans les activités courantes de la vie quotidienne, activités nécessitant des fonctions cognitives dites instrumentales. Cette évaluation cible huit fonctions plus élaborées permettant l'autonomie domestique et sociale, à savoir les capacités d'utiliser le téléphone, de faire ses courses, faire la cuisine, d'entretenir la maison, faire le linge, utiliser les moyens de transport, prendre ses médicaments seul et gérer son argent. Il existe plusieurs versions de cette échelle, en particulier une évaluation abrégée des activités de la vie quotidienne en 4 items bien validés (téléphone, médicaments, transport et argent). Elle peut s'appliquer à l'ensemble de la population âgée et quel que soit le niveau socioculturel du patient. Dans l'étude de PAQUID, parmi les 8 activités instrumentales incluses dans l'échelle de Lawton, l'équipe de Barberger-Gateau a montré que la perte d'autonomie dans 4 des items de la batterie originale était corrélée au risque de survenue de démence [22]. Si la personne a besoin d'une aide pour au moins un de ces items, alors la probabilité de présenter une démence est de 94 % (sensibilité 94 %, spécificité 88 %).

En France, le système autonomie gérontologie groupes iso- ressources (AGGIR) a été retenu comme outil d'évaluation de la dépendance. Il est utilisé pour l'attribution de l'allocation personnalisée d'autonomie à l'aide d'un système de classification en 6 groupes iso-ressources [23]. La grille d'évaluation comporte deux ensembles de variables :

- 10 variables discriminantes (ou de classification) : cohérence (communication et comportement), orientation (dans le temps et dans l'espace), toilette (du haut et du bas du corps), habillage (du haut, du milieu et de bas du corps), alimentation (se servir et manger), élimination (fécale et urinaire), transferts, déplacements à l'intérieur, déplacements à l'extérieur, communication à distance (téléphone, alarme). Pour chaque items on cote pour A une autonomie complète, B pour une aide partielle, C pour une aide totale. Cette évaluation aboutit à un classement parmi 6 groupes de dépendance, du GIR 6 (patient totalement autonome) au GIR 1 (patient totalement dépendant).

- 7 variables illustratives (gestion, cuisine, ménage, transport, achats, suivi du traitement, activités de temps libres). Celles-ci ne sont pas prises en compte dans le calcul du score GIR, mais sont utilisées pour l'élaboration du plan d'aide personnalisé. Ces variables correspondent aux activités instrumentales de la vie quotidienne.

Le score de Karnofsky et le Performans Status (PS) sont également des échelles validées y compris chez les sujets âgés qui ont montré, dans de nombreuses études, qu'elles étaient des facteurs indépendants prédictifs de mortalité. Cependant elles ne permettent pas d'identifier les patients âgés ayant besoin d'une évaluation gériatrique complète [24;25]. Ces échelles sont insuffisantes à elles seules pour évaluer les patients âgés car elles excluent la part de fragilité et ainsi surestiment les capacités des malades. Ainsi, dans une étude de Repetto et al., les patients gériatriques avec un PS de 0 ou 1 avaient dans 37.5 % des cas une IADL perturbée. Dans une publication de mars 2007 [26] Extermann réalise une synthèse de différents travaux et établie que 20% des patients atteints de cancer ont un PS au moins égal à 2 et que 50% d'entre eux ont une IADL perturbé mettant en évidence la nécessité une prise en charge spécifique. Ainsi la valeur pronostique du PS devient très faible chez les sujets âgés [27], alors même que cette échelle est très rentable chez les sujets jeunes en termes de réponse thérapeutique, de toxicité des traitements et de devenir.

II.3.2. Le risque de chute.

La marche physiologique nécessite le fonctionnement harmonieux des systèmes afférentiels sensitifs, vestibulaires, visuels, des nerfs périphériques, des muscles, ainsi que l'intégrité des structures motrices, extrapyramidales et cérébelleuses. Malgré sa complexité, elle constitue une activité essentiellement automatique mettant en jeu un vaste système de commandes et de contrôles. Une expertise collective publiée par l'INSERM en 2014, faisait état des multiples définitions de la chute. Depuis 2006, la définition qui fait consensus est la suivante : « Perte brutale et totalement accidentelle de l'équilibre postural lors de la marche ou de la réalisation de toute autre activité et faisant tomber la personne sur le sol ou toute autre surface plus basse que celle où elle se trouvait ». L'OMS propose de son côté : « Une chute

désigne tout évènement au cours duquel une personne est brusquement contrainte de prendre volontairement appui sur le sol, un plancher ou toute autre surface située à un niveau inférieur ».

Leurs complications peuvent être mécaniques, traumatiques, métaboliques, psychomotrices, psychologiques ou sociales favorisant une perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne, source d'institutionnalisation des personnes concernées. Dans la littérature, il est estimé qu'un tiers des sujets de plus de 65 ans fait une ou plusieurs chutes par an (Roger, 1992) mais il est difficile d'établir une estimation fiable du nombre de chutes car beaucoup d'entre elles passent souvent inaperçues (seules 10 % des chutes seraient signalées à un médecin). [28] Le nombre de chutes des personnes âgées de plus de 65 ans est estimé à plus de 2 millions par an. Selon les données EPAC (Enquête permanente sur les accidents de la vie courante) [29-30], en 2010, 85% des recours aux urgences pour accident de la vie courante chez les 65 ans et plus étaient liés à une chute. Cette proportion augmente avec l'âge : 71% de 65 à 69 ans, 78% de 70 à 74 ans, 85% de 80 à 84 ans, 93% de 85 à 89 ans, 95% à 90 ans et plus.

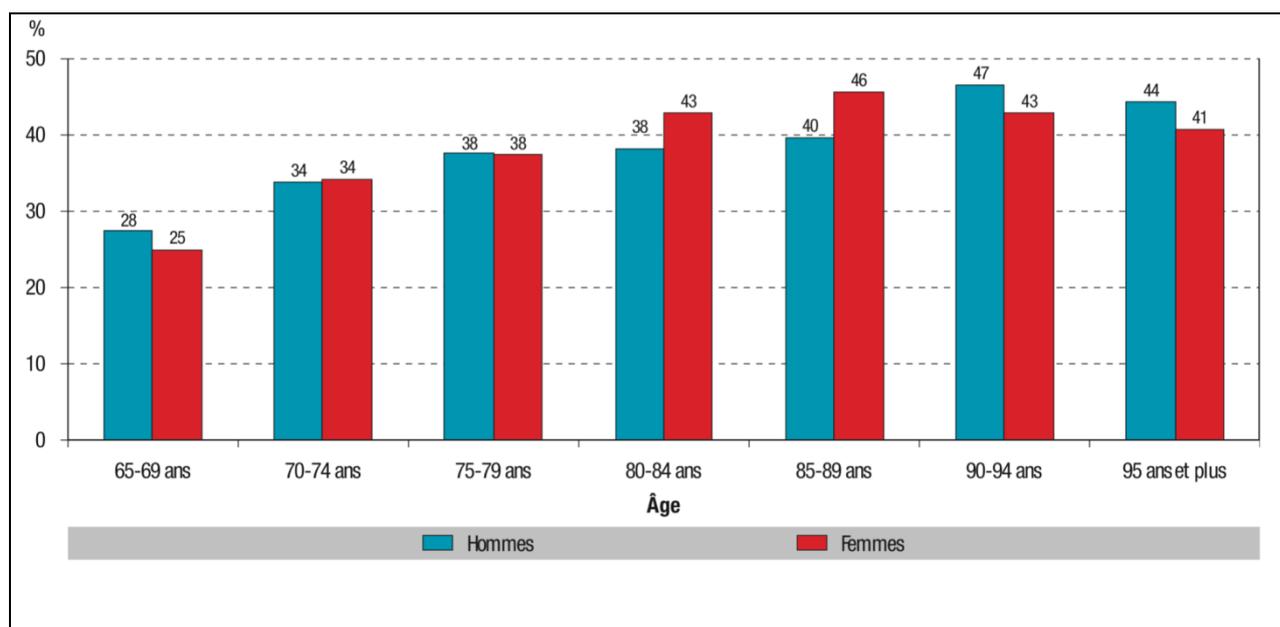


Figure 12: Pourcentage d'hospitalisation des personnes âgées de 65 ans et plus qui se sont présentées aux urgences pour chute, selon l'âge et le sexe.

Source : Enquête permanente sur les accidents de la vie courante, 2010, France métropolitaine.

Dans 70% des cas, la chute a lieu à domicile et la nuit. Environ 1/3 des personnes de plus de 65 ans vivant chez elles chutent au moins une fois par an et la moitié des plus de 85 ans fait une ou plusieurs chutes par an. Elle constitue également un facteur important d'entrée

dans la perte d'autonomie (30 % des sujets). Elle est aussi à l'origine de 40 % des motifs d'admission en institution.

Tableau 6: Effectifs, taux bruts et standardisés de mortalité par chute selon l'âge et le sexe chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Taux pour 100 000 habitants.

Source : Source CépiDc, France métropolitaine, 2013

	Hommes		Femmes		Ensemble	
	Effectifs	Taux de mortalité	Effectifs	Taux de mortalité	Effectifs	Taux de mortalité
65-74 ans	436	16,6	251	8,4	687	12,3
75-84 ans	1 073	65,3	1 108	46,7	2 181	54,3
85 ans et plus	2 228	399,5	4 238	334,2	6 466	354,1
65 ans et plus	3 737	13,1*	5 597	10,1*	9 334	11,2*

* Taux standardisés sur la population française de 1999, source Recensement général de la population, Insee.

Tous âges confondus, les chutes sont la première cause de décès par accident (9 412 décès liés à une chute selon les données 2008). Plus des trois quarts des décès par chute étant survenus chez des personnes âgées de 75 ans et plus. L'association d'une pathologie néoplasique, de comorbidités et les modifications physiologiques liées à l'âge, favorise les chutes. Elles sont à la fois révélatrices de pathologie et source d'augmentation de la morbi-mortalité. La présence de chutes à répétition est un syndrome gériatrique, critère de fragilité selon de nombreux auteurs.

Il existe pour évaluer le risque de chute à la fois une check liste d'items à rechercher lors de l'étude du dossier d'un patient mais également des tests simples pour repérer les sujets à risque de chute [31]. Ainsi, l' HAS recommande :

- de rechercher systématiquement chez toute personne âgée un antécédent de chute dans l'année qui précède la consultation médicale.
- de rechercher des facteurs de risque de chute chez toute personne âgée: un âge > 80ans, le sexe féminin, des troubles psychiatriques (dépression évaluer par des test comme le Mini GDS ou échelle de dépression gériatrique à quatre items), le déclin cognitif (évalué par le test des cinq mots, test de l'horloge, test Codex), une démence, une polymédication incluant des médicaments hypotenseurs (>4 médicaments différents/j), ou la prise de psychotropes (benzodiazépines, hypnotiques, antidépresseurs et neuroleptiques), des troubles mictionnels : incontinence urinaire et impériosité urinaire, des troubles locomoteurs et/ou neuromusculaires : diminution de la force musculaire, préhension manuelle réduite, troubles de la marche, troubles de l'équilibre, maladie de Parkinson, besoin d'une aide pour marcher (cane par exemple), arthrose des membres inférieurs et/ou du rachis, une anomalie des pieds (incluant les déformations des orteils et les durillons), une réduction de l'acuité visuelle

(tester l'acuité visuelle avec les échelles de Monnoyer et/ou de Parinaud), des troubles comportementaux : consommation d'alcool, sédentarité, malnutrition (une perte de poids ≥ 5 % en 1 mois ou ≥ 10 % en 6 mois ou un index de masse corporelle < 21 kg/m² étant retenus comme critères de dénutrition), prise de risque, un environnement à risque : habitat mal adapté.

Il existe également des test d'évaluation du risque de chute comme le test timed up and go (test considéré comme anormal si > 20 sec), le test d'appui unipodal, le test de poussée sternale et le walking and talking test.

II.3.3. Comorbidités.

Les personnes de 65 à 79 ans souffrent en moyenne de 4 troubles de la santé. Au delà de 80 ans ce chiffre est de 5.4 selon INSEE. Plusieurs études, essentiellement anglo-saxonnes, permettent d'évaluer les principales comorbidités présentées par les sujets âgés hospitalisés. [32]

Tableau 7: Principales études de prévalence des comorbidités chez les patients âgés.

Étude	Âge	Population	Principales comorbidités *
Schubert <i>et al.</i> (3)	65-77 ans	Patients hospitalisés	1. HTA (70 %) 2. Diabète (35 %) 3. Cardiopathie ischémique (20 %) 4. BPCO (17 %) 5. Cancers (10 %)
Holstein <i>et al.</i> (4)	73-89 ans	Patients en SSR et USLD	1. AVC (32 %) 2. HTA (30 %) 3. Dépression (22 %)
Schoenhofen <i>et al.</i> (5)	> 110 ans	Patients en ambulatoire	1. Cancers (25 %) 2. HTA (22 %) 3. AVC (13 %) 4. Cardiopathie ischémique (3 %)
Sermet (6)	> 65 ans	Population générale	1. Maladies cardiovasculaires 2. Démences et troubles mentaux 3. Maladies ostéo-articulaires et respiratoires 4. Cancers

* En excluant les pathologies ostéo-articulaires et oculaires.

La prise en compte des comorbidités dans l'évaluation des personnes âgées est essentielle si on ne veut pas négliger l'état de santé global du patient. Or, dans le passé, les patients avec des comorbidités étaient systématiquement exclus des études, notamment en oncologie. Aujourd'hui, elles doivent être incluses car elles ont une influence sur la survie des et sur le risque de complication lors de la prise en charge thérapeutique [33].

Les pathologies qui influencent la mortalité ne sont pas les mêmes que celles qui perturbent l'autonomie ou que celles qui influent sur la tolérance d'un traitement. Une évaluation attentive des comorbidités est un facteur important prédictif de survie et de tolérance d'un traitement selon Balducci [25].

Pour évaluer les sujets âgés sur leur comorbidité, le score de Charlson créé en 1987, est l'indice le plus utilisé actuellement. Il se rapporte sur 19 pathologies regroupées en quatre classes, cotées de 1 à 6. Le score global est égal à la somme des pondérations. Une pondération en fonction de l'âge fut secondairement ajoutée. La validation de cet indice a été effectuée chez des patients âgés cancéreux [34].

Il existe d'autres échelles : l'Echelle CIRS, l'indice de Kaplan-Feinstein, l'Index of coexistent diseases (ICED), the Functional Comorbidity Index (FCI) qui sont parmi les plus importantes et le plus validées. De nombreux autres index (BOD index, Cornoni-Huntley index, DUSOI index, Hallstrom index, Hurwitz index, Shwartz index...). La multiplicité des index de comorbidités illustre la difficulté à établir des scores significatifs et consensuels. Soit les bases de données et leur validation sont insuffisantes pour les adapter en recherche clinique soit leur champ de validation est trop étroit [35].

II.3.4. La polymédication.

La polymédication est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments. Il ne semble pas exister de consensus sur le nombre de médicaments au-delà duquel on parle de polymédication [36].

On estime, à partir des données de l'Assurance maladie la consommation pharmaceutique journalière moyenne des personnes âgées de 65 à 74 ans en France, vivant à domicile, à 3,3 médicaments différents, à 4,0 pour les 75-84 ans et à 4,6 pour les 85 ans et plus. La polymédication augmente le risque iatrogène et diminue l'observance des traitements : environ 10 % des hospitalisations chez le sujet de plus de 70 ans sont liées en tout ou partie à un accident iatrogénique et jusqu'à 17% dans certaine étude [37].

Les changements physiologiques liés au vieillissement peuvent contribuer aux différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de nombreux traitements et notamment des chimiothérapies.

De plus au cours du vieillissement s'observe une diminution du volume hydrique global, une augmentation de la masse grasse, une diminution des fonctions rénale et hépatique ainsi qu'une diminution de réserve médullaire. Ces changements, en combinaison avec la polymédication, peuvent contribuer aux interactions médicamenteuses.

En outre, il a été démontré que la polymédication de sujets âgés, pouvait être source de dénutrition, du fait des effets indésirables des médicaments consommés : anorexie, nausées, perte de goût, compétition au niveau des sites d'absorption digestive, modification du métabolisme [38]. Il est important d'effectuer une revue exhaustive des traitements pris par le patient avant d'instituer une chimiothérapie et de proposer des actions correctrices.

II.3.5. L'état nutritionnel.

L'état nutritionnel qui devrait être évalué chez tous patients adultes hospitalisés est définie par plusieurs paramètres physiques et biologiques [39]:

- le calcul de l'indice de masse corporelle : $IMC (kg/m^2) = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 (m^2)$ à partir de la mesure du poids et la mesure ou l'estimation de la taille ;
- le calcul de la perte de poids (en %) par rapport à une valeur antérieure à l'hospitalisation actuelle ;
- le calcul du score de dépistage avec le Mini Nutritional Assessment ou MNA-SF® (sur 14 points) chez les sujets adultes âgés de plus de 70 ans ;
- en l'absence de syndrome inflammatoire: albuminémie et préalbuminémie (transthyrétinémie).

La dénutrition est la conséquence d'une insuffisance d'apport protéique ou d'un hyper-catabolisme lié par exemple à un cancer ou à une infection. Chez le sujet âgé, les deux mécanismes sont souvent impliqués. Le dépistage de la dénutrition chez cette population selon ces critères physico-biologiques (tableau 2) est primordial surtout avant un traitement agressif. Une perte pondérale survenant avant le début d'une chimiothérapie est associée à une diminution de la survie [40].

Tableau 8: Critères permettant d'évoquer le diagnostic de dénutrition à partir d'outils diagnostiques « simples ».

	Âge < 70 ans	Âge ≥ 70 ans
Mesures anthropométriques recommandées pour l'évaluation de l'état nutritionnel à l'entrée à l'hôpital	- Perte de poids ≥ 10 % - Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois - $IMC \leq 17 \text{ kg/m}^2$	- Perte de poids ≥ 10 % - Perte de poids ≥ 10 % en 6 mois - Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois - $IMC \leq 20 \text{ kg/m}^2$
Mesures biochimiques lorsque le dosage est réalisé	- Albuminémie* < 30 g/l - Préalbuminémie* < 110 mg/l	- Albuminémie* < 30 g/l** - Préalbuminémie* < 110 mg/l
Calcul d'index recommandé pour l'évaluation de l'état nutritionnel à l'entrée à l'hôpital	-	MNA-SF® ≤ 11
* En l'absence de syndrome inflammatoire défini par l'élévation concomitante de 2 des 3 paramètres suivants : $VS > \text{âge}/2$ chez l'homme ou $VS > (\text{âge} + 10)/2$ chez la femme ; $CRP > 15\text{mg/l}$; haptoglobine > 2,5 g/l ; ** en l'absence d'accord professionnel sur un seuil précis et selon l'avis des experts en gériatrie du groupe de cotation, le seuil proposé chez l'adulte < 70 ans peut être retenu chez l'adulte ≥ 70 ans.		

Une perte de 5 % en 6 mois doit attirer l'attention. Selon certaine étude, un changement de poids de plus de 5% pendant la chimiothérapie adjuvante est associé à une faible survie globale [41], rapport à des patients ayant un poids stable.

Le mini nutritional assessment (MNA), test validé et reconnu internationalement pour évaluer la dénutrition, fait en moins de 15 min est recommandé par le National Comprehensive Cancer Network. En effet, pour des patients devant bénéficier d'une chimiothérapie, il est primordial de dépister un état nutritionnel altéré avant le début du traitement. En cas de malnutrition initiale, il faudra proposer une intervention adaptée, sans retarder la prise en charge néoplasique.

II.3.6. L'état cognitif.

Les troubles cognitifs se révélant par la démence clinique sont caractérisés par un processus insidieux de perte progressive des capacités intellectuelles telles que la mémoire, la reconnaissance, le jugement, l'expression verbale et la résolution de problèmes. Dans une étude, il a été observé qu'une perte de 5 à 10 % des capacités cognitives chez les sujets de 75–80 ans suivis pendant dix ans prédominait sur le raisonnement et la mémoire. [42] Le vieillissement cérébral est également lié au vieillissement physique (marche, équilibre, activité physique).

Une évaluation de l'état cognitif des patients âgés est indispensable car c'est un facteur indépendant prédictif de mortalité [43]. Pour évaluer l'état cognitif d'un patient, l'échelle utilisée est une des plus connues de la gériatrie : the Folstein mini mental status (MMS), validé internationalement en pratique clinique. Ce score est aisé à établir (souvent moins de 10 mn) et reproductible. Il est par contre nécessaire de réaliser le test à distance de tout épisode de stress aiguë, source de faux positifs. Ce test doit s'interpréter en fonction du niveau socio culturel du patient. Ainsi, la note peut être surévaluée chez un sujet présentant un haut niveau et peut être sous-estimée chez un sujet peu éduqué et/ou présentant des troubles tels qu'un état dépressif ou délirant, voire une confusion. Un patient peut être dément avec un score de 27 et, à l'inverse, chez un patient âgé peu scolarisé, un score inférieur à 24 peut être normal. Le principal problème du le MMS est le manque de sensibilité dans les stades précoces de démence. Il existe de nombreux autres tests pouvant s'effectuer en complément ou à la place du MMS pour l'évaluation cognitive (test de l'horloge, test des 5 mots de Dubois, BREF, dementia rating scale (DRS)). Parfois les troubles cognitifs ne sont qu'à leur début et les perturbations notamment au niveau des tests ne sont que minimales, il est alors nécessaire de recourir à des évaluations spécialisées plus poussées notamment par les tests neuropsychologiques.

II.3.7. Etat psychologique.

La recherche d'un syndrome dépressif et un autre aspect à prendre en considération. Dans le cadre d'un syndrome dépressif, plusieurs éléments sont à envisager : perte de la motivation pour le traitement, complications d'un syndrome dépressif, dénutrition. De nombreuses échelles d'évaluation existe pour dépister des troubles dépressifs dont l'outil simple et validé pour la recherche d'un syndrome dépressif est le geriatric depression scale (GDS) pouvant être précédé du MINI GDS.

II.3.8. Isolement social.

Sont considérées comme étant en situation d'isolement relationnel les personnes qui n'ont pas ou peu de relations sociales au sein des 5 réseaux sociaux suivants : réseau familial, professionnel, amical, affinitaire et territorial. [44]

Cette isolement va, par la perte des relations sociales, être un facteur de risque de dépression et trouble cognitif et, par diminution des déplacements et sorties hors du domicile, va pouvoir favorisé la perte d'autonomie. Une évaluation du statut social des patients gériatriques cancéreux est essentiel pour déterminer leur capacité à faire face aux complications d'un traitement. De nombreux travaux ont prouvé que l'isolement social des patients était un facteur de risque de mortalité [45,46].

Des barrières sociales peuvent également interférer sur le traitement de ces cancers : facteurs économiques, faible compréhension des plans de traitement, entourage peu présent et conflits familiaux. Cette évaluation peut se faire par des échelles validées, l'aide des proches mais aussi par l'intervention des assistantes sociales.

II.4. Forces et limites du CGA.

L'évaluation gériatrique a comme force de mettre en évidence des déficiences qui ne seraient pas retrouvées en pratique courante [47]. En effet, l'identification des comorbidités et des changements physiologiques liés à l'âge susceptibles d'augmenter le risque de toxicité des traitements antitumoraux est indispensable pour mieux évaluer le rapport bénéfice-risque chez les patients âgés cancéreux.

Un certain nombre d'études randomisées ont prouvé qu'à partir du moment où l'intervention gériatrique guidée par le CGA était réalisée, des effets positifs apparaissaient sur le devenir des patients pris en charge, notamment en terme de qualité de vie. Actuellement, la Société internationale d'oncologie gériatrique (SIOG), le National Cancer Center Network (NCCN) et l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) recommandent la réalisation d'une EGA chez les malades âgés de 70ans et plus atteints de cancer [48-49]. Il reste cependant à définir la forme la plus pertinente d'évaluation gériatrique

chez les patients atteints de cancer, par exemple en combinant des d'échelles déjà prouvées [50]. Néanmoins, la comparaison des études est difficile du fait de l'hétérogénéité des populations incluses.

Il existe de nombreuses combinaisons regroupant les échelles d'évaluations reconnues dans chacun de leur domaine avec pour chacune d'elle, des études voulant prouver l'efficacité de telle ou telle combinaison de critère d'évaluation.[51]

Tableau 9: Hétérogénéité des domaines étudiés et des outils utilisés lors de l'évaluation gériatrique approfondie des patients âgés atteints de cancer.

E. Liuu et al. / La Revue de médecine interne 37 (2016) 480–488

Étude	Nb de domaines altérés pour ECA anormal	Nb de domaines étudiés	Domaines étudiés et tests utilisés					Autres domaines explorés			
			Statut fonctionnel	Évaluation sociale	Tb marche et risque de chutes	État nutritionnel	État cognitif		État thyroïdique	Comorbidités	Polymédication
Baitar et al., 2013 ^a [55]	≥ 2	7	ADL, IADL	MOSSES	TUG	MNA	MMSE	GDS-30	CIRS-G		
Bellera et al., 2012 ^a [37]	≥ 1	6	ADL, IADL		TUG	MNA	MMSE	GDS-15	CIRS-G		
Biganzoli et al., 2013 [51]	≥ 1	5	ADL, IADL			MNA	MMSE	GDS-15	CIRS-G		
Hamaker et al., 2014 [56]	≥ 2	7	ADL, IADL	F-Sozu	TUG	IMC ≤ 18 kg/m ² , perte ≥ 1 kg dans 3 derniers mois	MMSE	GDS-30		≥ 5	
Holmes et al., 2014 [57]	≥ 2	8	ADL, IADL	MOSSES		MNA	CDT, TMTA, TMTB	HADS	HCT-CI	≥ 9	
Kellen et al., 2010 ^a [47]	≥ 2 ou tb cognitifs	3	ADL, IADL				MMSE	GDS-15			
Kenig et al., 2015 [48]	≥ 2	6	ADL, IADL		TUG	MNA	BOMC test, CDT	GDS-15	Charlson		
Kenis et al., 2009 ^a [58]	≥ 2	7	ADL, grabataire	ND (pb social)			MMSE	GDS, pb psychologique	ND (polypathologie active)	ND	Âge ≥ 85 ans
Kenis et al., 2014 ^a [59]	≥ 2	6	ADL, IADL	Vit seul		MNA	MMSE	GDS-15	Charlson		
Kristjansson et al., 2008 [52]	≥ 1	6	ADL			MNA	MMSE	GDS-30	CIRS-G	> 7	
Liuu et al., 2014 ^a [43]	≥ 1	6	ADL, IADL		TUG	MNA	MMSE	GDS-4	CIRS-G		
Luce et al., 2012 ^a [53]	≥ 1	8	ADL, IADL			MNA	MMSE	GDS-4	Charlson	ND	Fatigue : mob-T scale, 5 items du WHOQOL ; douleur : EVA
Luciani et al., 2012 ^a [61]	≥ 1	6	ADL, IADL, PS	Évaluation composite		MNA-short form	MMSE		CIRS-G	≥ 3	
Mohile et al., 2007 ^a [62]	≥ 2	6	ADL, IADL	MOSSES	SPPB		SPMSQ		Charlson	≥ 5	
Molina-Garrido et Guillen-Ponce, 2011 ^a [63]	≥ 2	6	ADL, IADL	Gijon Social Scale modifié		NSI scale	Pfeiffer test		Charlson	> 4	
Owusu et al., 2011 ^a [50]	≥ 2	8	ADL, IADL	MOSSES	≥ 2 chutes dans 6 derniers mois		MMSE	GDS-15	Charlson	≥ 10	Tb sensoriel (vision, audition)
Pottel et al., 2012 ^a [60]	≥ 2	6	ADL, IADL		Tinetti	MNA	MMSE	GDS-15	CIRS-G		
Smets et al., 2014 [49]	≥ 2	5	ADL, IADL			↘ récente des ingesta, perte ≥ 1 kg dans 3 derniers mois	MMSE	GDS-15		> 3	
Soubeyran et al., 2014 [38]	≥ 1	6	ADL, IADL		TUG	MNA	MMSE	GDS-15	CIRS-G		
Velghe et al., 2014 [54]	≥ 1	5	ADL, IADL		≥ 1 chute dans les 12 derniers mois	MNA-short form	MMSE	GDS-4			

Nb : nombre ; ECA : évaluation gériatrique approfondie ; Tb : troubles ; Pb : problème ; NR : non renseigné ; ND : non défini ; ADL : activities of daily living ; BOMC : blessed orientation-memory-concentration ; CDT : Clock Drawing Test ; CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics ; EVA : échelle visuelle analogique ; F-Sozu : Fragebogen zur Erfassung der sozialen Unterstützung ; GDS : Geriatric Depression Scale ; HADS : Hospitalized Anxiety and Depression Scale ; HCT-CI : hematopoietic and cellular therapy - comorbidity index ; IADL : instrumental ADL ; IMC : index de masse corporelle ; MOSSES : medical outcomes study social support survey ; SPMSQ : short portable mental status ; TUG : Timed get Up and Go Test ; WHOQOL : World Health Organisation - Quality of Life questionnaire ; évaluation composite : évaluation sociale composite prenant en compte l'isolement, la sécurité de l'environnement, la présence d'un aidant principal.

^a Données recueillies à partir des études citées dans les Tableaux 1 et 2 de la revue de Decoster et al. [31].

De plus l'évaluation gériatrique multidisciplinaire est très performante mais nécessite un investissement important et du temps. En raison du nombre croissant de patients âgés atteints de cancer, la réalisation systématique de l'CGA semble difficile à mettre en oeuvre pour chaque malade au quotidien. L'intérêt de disposer de quelques outils d'évaluation rapides et performants est de déterminer quels sont les patients les plus vulnérables. Ces derniers devront bénéficier d'une évaluation plus poussée avec des interventions spécifiques et des adaptations thérapeutiques. Les autorités sanitaires et les sociétés savantes proposent donc une stratégie en deux temps: un dépistage des patients vulnérables qui tireront un bénéfice d'une CGA dans son intégralité dans un premier temps, puis un temps d'évaluation oncogériatrique [51].

Ce dépistage est à réaliser pendant la consultation de cancérologie par le médecin ou l'infirmier, avant la décision thérapeutique. Cet outil de dépistage doit être simple, rapide et privilégier une sensibilité élevée afin de ne pas méconnaître un patient à risque de présenter au moins un domaine gériatrique altéré [52].

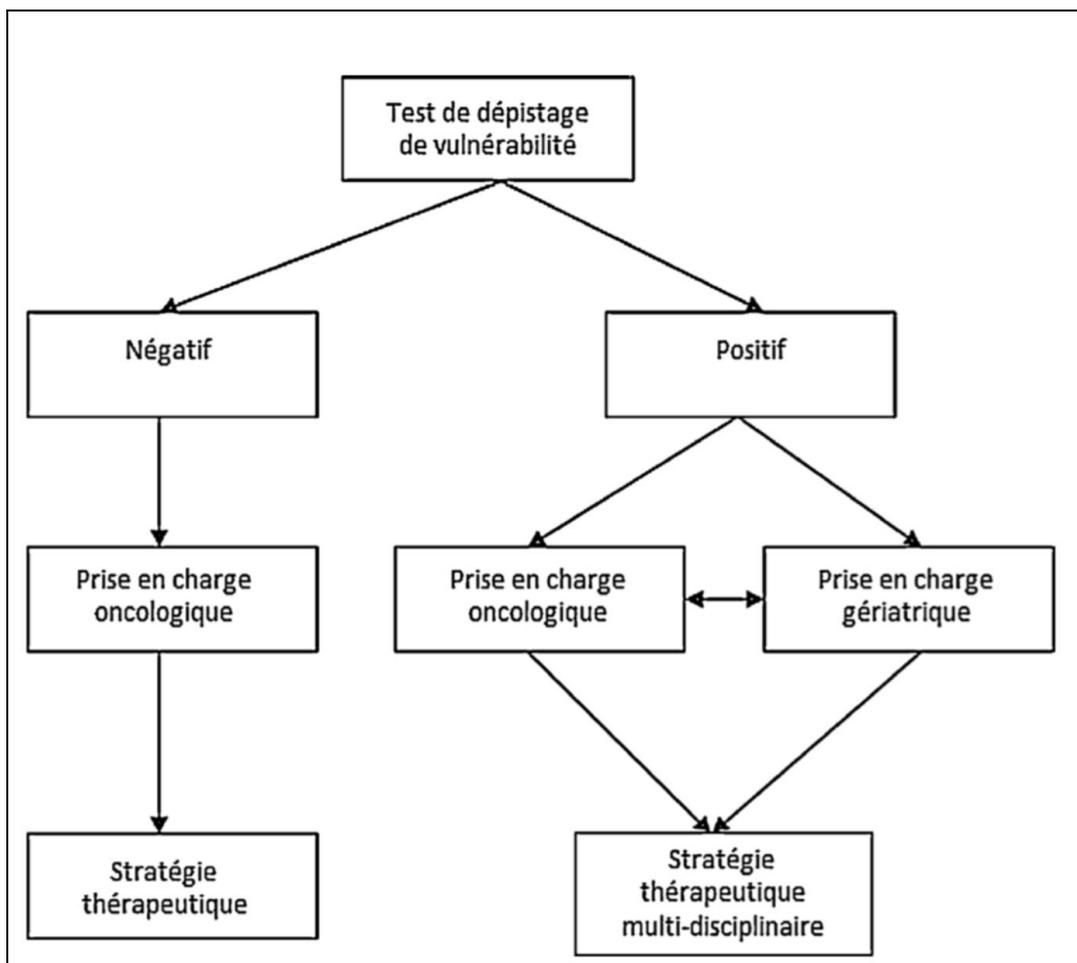


Figure 13: Stratégie thérapeutique en deux temps chez le patient âgé atteint de cancer.

III. Chapitre 3 : L'évaluation gériatrique abrégée : Le GER-H7

Malgré des études montrant la faisabilité de l'EGS en hématologie [53], son utilisation en routine est peu répandue. Cela est principalement dû au fait qu'elle est très consommatrice de temps médical (durée estimée à 45 minutes) et au relatif manque de ressources médicales gériatriques. Cependant, les patients âgés ayant un vieillissement réussi (sans comorbidité significative, ni perte d'autonomie ni syndrome gériatrique) atteints d'hémopathie maligne ne nécessitent pas tous d'une EGS complète par une équipe gériatrique et peuvent se voir proposer les traitements de référence pour leur pathologie et leur classe d'âge. [54]

Les différents travaux réalisés sur l'exploitation des résultats de l'évaluation gériatrique et notamment ceux de L. Balducci établissent trois groupes de patients :

- un groupe correspondant à des patients fonctionnellement indépendants et sans comorbidités et peuvent être candidats au traitement standard antinéoplasique, avec cependant des réserves sur les greffes de moelle ;
- un groupe correspondant à des patients fragiles (syndrome gériatrique évolutif, plusieurs comorbidités). Ils sont candidats à une prise en charge palliative, peu agressive, mais pouvant être spécifique, préservant la qualité de vie.
- un groupe correspondant à des patients dans un état gériatrique intermédiaire qui doivent bénéficier d'un traitement particulier, d'une prise en charge personnalisée notamment du point de vue des chimiothérapies voire d'une approche pharmacodynamique spécifique.

Schématiquement, il peut être proposé un macro organigramme décisionnel proche de celui des oncologues tel celui défini dessous. [55]

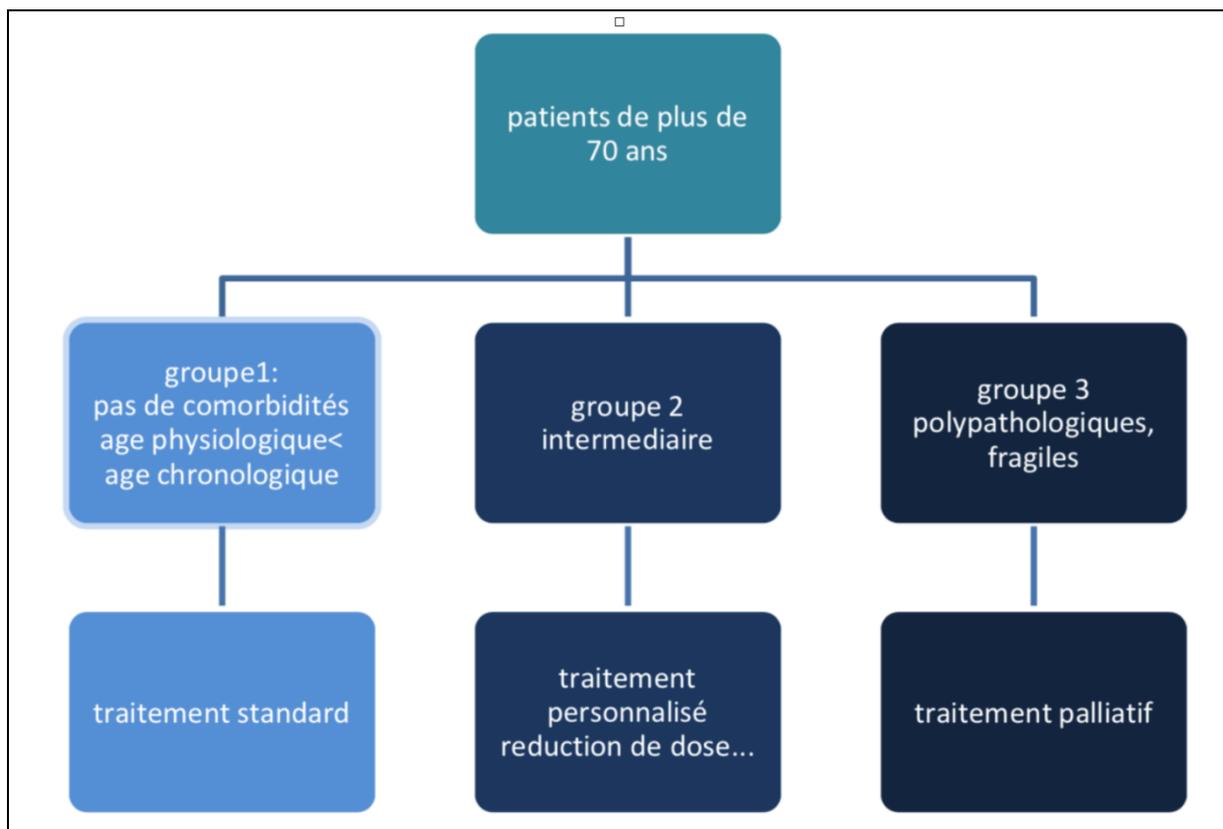


Figure 14: Groupe thérapeutiques selon les résultats de l'évaluation gériatrique.

Un outil de dépistage gériatrique permettant d'identifier rapidement ces patients au sein de la population âgée serait très utile. Des équipes ont cherché à résoudre le problème de la durée de l'évaluation gériatrique. Il ressort un socle commun consistant en une pré évaluation gériatrique. Celle-ci peut être réalisée par des personnes formées paramédicales (infirmières le plus souvent). L'idée est de discriminer des patients fragiles qui devront bénéficier d'une évaluation complète.

Ainsi l'équipe de Janine A. Overcash a proposé et validé dans une cohorte de patients gériatriques porteurs d'une néoplasie, un score nommé « abréviation CGA »[56] . Son but n'est pas de remplacer le CGA mais de déterminer les patients devant en bénéficier. Idéalement ce score doit permettre au clinicien d'avoir plus de temps pour évaluer et planifier les interventions à réaliser sur des sujets gériatriques fragiles ou potentiellement fragiles.

Ce score est composé de différentes items extraits des principaux tests utilisés dans le CGA (IADL, ADL, GDS et MMSE). Le gain de temps réalisé est représenté sur la figure 15 suivante:

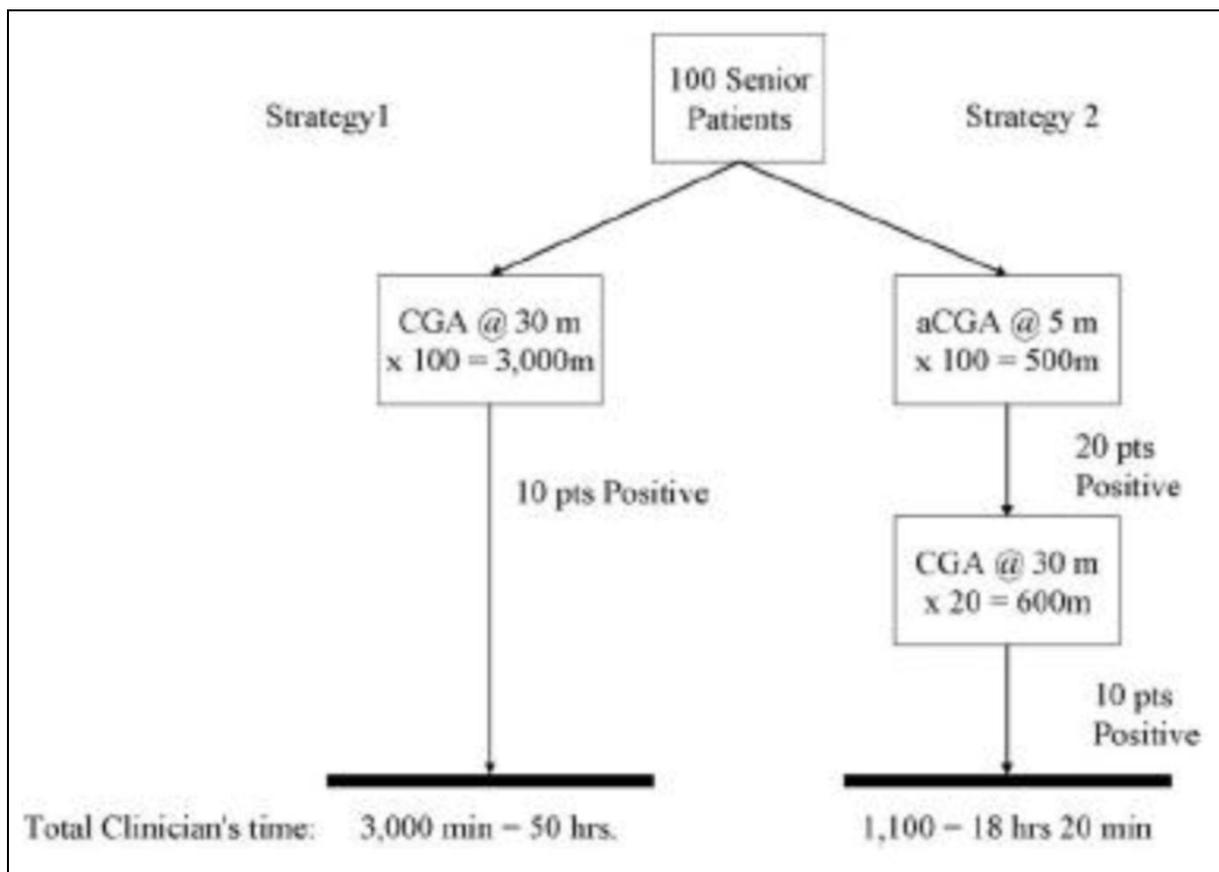


Figure 15: Concept d'évaluation gériatrique abrégée.

L'évaluation gériatrique et la prise en charge spécifique coordonnée hématogériatrique des patients atteints d'hémopathies malignes du sujet âgé font actuellement partie des bonnes pratiques cliniques.

Un tel outil doit être d'utilisation simple sans nécessité de compétence gériatrique, pouvant être réalisé dans un délai court. Toutefois, il ne peut apporter que des informations élémentaires sur l'état de santé des patients âgés et, s'il détecte un problème, une évaluation gériatrique approfondie doit être proposée au patient. Un outil de dépistage gériatrique basé sur les items du MNA les plus discriminants, le G8, a été proposé et validé dans une grande étude multicentrique soutenue par l'INCA [57]

Tableau 10: Outil de dépistage gériatrique G8.

Items	Réponses possibles	Pondération (points)
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	Anorexie sévère	0
	Anorexie modérée	1
	Pas d'anorexie	2
Perte de poids récente (< 3 mois)	Perte de poids > 3 kg	0
	Ne sait pas	1
	Perte de poids entre 1 et 3 kg	2
	Pas de perte de poids	3
Motricité	Du lit au fauteuil (0 point)	0
	Autonome à l'intérieur (1 point)	1
	Sort du domicile (2 points)	2
Problèmes neuropsychologiques	Démence ou dépression sévère	0
	Démence ou dépression modérée	1
	Pas de problème psychologique	2
Indice de masse corporelle	IMC < 19	0
	19 ≤ IMC < 21	1
	21 ≤ IMC < 23	2
	IMC ≥ 23	3
Prend plus de 3 médicaments	Oui	0
	Non	1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	Moins bonne	0
	Ne sait pas	1
	Aussi bonne	2
	Meilleure	3
Âge	> 85 ans	0
	80 à 85 ans	1
	< 80 ans	2

Un outil de dépistage abrégé appelé GERHEMATOLIM à usage infirmier pour l'évaluation des patients atteints d'une hémopathie maligne, à été validé chez les patients âgés de plus de 70 ans pris en charge dans le réseau HEMATOLIM du limousin (voir chapitre 5) par rapport à une évaluation médicale gériatrique de référence, selon les standards du CGA. Il s'agit d'une expérience originale en France permettant l'uniformisation des pratiques au sein de différents établissements de santé d'une même région permettant un suivi évolutif et comparatif des EGS tout au long du parcours de soins.

L'outil de dépistage GERHEMATOLIM permet d'effectuer une évaluation gériatrique abrégée par une infirmière en un temps raccourci d'environ 10 min chez des patients âgés de plus de 70 ans atteints d'hémopathie maligne. Il est à usage infirmier et son temps bref de réalisation permet de l'intégrer facilement dans l'évaluation hématologique pré-thérapeutique des patients âgés où la discussion bénéfice-risque est souvent difficile. La réalisation de ce test de dépistage gériatrique abrégé par une infirmière est particulièrement pertinente sur le plan médico-économique dans le contexte actuel difficile auquel se surajoute la carence des médecins et de spécialistes gériatres. Il peut également être aussi être utilisé lors du suivi thérapeutique ou lors d'une surveillance post traitement.

ITEMS	DONNEES	Interprétation comme Pathologique si	Score si pathologique
L'isolement social	Vivez-vous seul ? Pourriez-vous vous débrouiller en cas d'urgence ? Existence d'une personne ressource :	réponse oui à l'une des deux premières questions ou si aucune personne ressource.	0,5
	Personnelle ? Professionnelle ? Gérez-vous seul vos médicaments ?		
L'autonomie	Gérez-vous seul votre argent, payez-vous vos factures seul ?	une seule réponse non à la série, sauf à la dernière question (oui). La capacité à conduire la voiture était confrontée au mode de vie du patient.	4
	Prenez-vous seul les transports en commun ou votre voiture ?		
	Utilisez-vous seul le téléphone ?		
	Faites-vous seul votre toilette ?		
	Vous habillez-vous seul ?		
	Mangez-vous seul ?		
	Allez-vous aux toilettes seul ?		
la dépression	Avez-vous des problèmes d'incontinence ?	1 point à chaque réponse oui aux questions 1, 3, 4 ; non à la question 2) sinon 0. Score supérieur ou égal à 1 : patient à risque dépressif.	1
	En ce moment vous arrive t il de vous sentir découragé(e) et triste ?		
	Etes-vous heureux (se) la plupart du temps ? Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ? Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?		
Les chutes	« avez-vous fait une chute ces 3 derniers mois ? » oui : item suivant non : time up and go test	chute au cours des trois derniers mois, ou si time up and go test >20 sec	1
	« 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 ? » :		

troubles cognitifs	✓ 100-7 =	- 1 échec à l'épreuve de calcul (4/5) si rappel des mots 3/3.	1,5
	✓ 93-7 =		
	✓ 86-7 =		
	✓ 79-7 =	- rappel des mots à 2/3 si calcul 5/5.	
	✓ 72-7 =		
	Rappel des trois mots : "quels sont les trois mots que je vous ai dits tout à l'heure »?		
Dénutrition	Taux d'Albumine	Albumine < 30 g/l ou	1,5
	IMC : poids / (taille* taille)	IMC < 21 kg/m ² ou	
	Quel poids avez-vous perdu ces six derniers mois ?	perte de poids > 5 % lors des 6 derniers mois	
Polymédication	« Quel est votre traitement habituel :	Plus de 3 médicaments	0,5

Figure 16: L'outil de dépistage GER-H7.

En Limousin, l'application de manière systématique de cet outil pour toute nouvelle prise en charge de patients porteurs d'hémopathies malignes de plus de 70 ans, est effectuée, soit par les infirmières de l'unité mobile de gériatrie, soit par une infirmière d'hématologie titulaire du diplôme d'université de gériatrie.

Les nouvelles technologies permettent la centralisation des données en une base unique régionale et l'impression de fiche papier d'évaluation commentée pour les RCP. Le partage des informations concernant un même patient entre les différents sites du réseau (CHU- CH de proximité) où sont souvent pris en charge les malades âgés de plus de 70 ans atteints de ces pathologies, est essentiel en terme d'efficacité des soins et d'évaluation sur les pratiques soignantes et leurs résultats dans la vraie vie. Cet outil est régulièrement réévalué à intervalle de temps régulier pour déterminer le bénéfice réel de la prise en charge spécifique de ces patients très âgés.

L'objet de cette thèse étant d'établir les spécificités de la population du Limousin atteinte d'hémopathies malignes pour prendre en charge de la manière la plus optimale possible ses comorbidités et polyopathologies au même titre que la prise en charge des hémopathies. A ce jour, cet outil en est à sa 7^{ème} version (GER-H7)

IV. Chapitre 4 : Les hémopathies malignes du sujet âgé.

IV.1. Généralités et spécificités des hémopathies malignes du sujet âgé.

Du point de vu général, le nombre de nouveaux cas de cancer en 2012 est estimé à 355 000 (dont 200 000 chez l'homme et 155 000 chez la femme)[58]. Parmi eux, toujours selon les chiffres de 2012, le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes en France métropolitaine est estimé à 35 000 (19 400 chez l'homme et 15 600 chez la femme), soit près d'un dixième des nouveaux cas de cancer.[59]

Les pathologies hématologiques malignes regroupent toutes les pathologies néoplasiques du système hématopoïétique : lignées myéloïde ou lymphoïde. Les hémopathies malignes sont très hétérogènes dans leurs aspects cliniques.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié, en 2016, une révision de la classification des tumeurs du tissu lymphoïde et du tissu hématopoïétique établie en 2008 (60). Elle prend en compte les nouvelles données issus de la recherche fondamentale hématologique ainsi que les avancées des techniques moléculaires mais implique toujours l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge multidisciplinaire, la présentation clinique, permettant de mieux caractériser et individualiser les différents sous-types d'hémopathies.

Les quatre hémopathies malignes les plus fréquentes en 2012 sont le myélome multiple/ plasmocytome malin (4 888 nouveaux cas), la leucémie lymphoïde chronique/ lymphome lymphocytaire (4 464), le lymphome diffus à grandes cellules B (4 096) et les syndromes myélodysplasiques (4 059). Ces maladies représentent environ 50 % de la totalité des nouveaux cas d'hémopathies malignes en France en 2012. Plus de la moitié des cas d'hémopathies malignes surviennent après 60 ans.

L'incidence des hémopathies malignes tend à progresser légèrement notamment chez les sujets âgés. En ce qui concerne la part des hémopathies malignes du sujet âgé, quelques hémopathies en représentent la plus grande part. On retrouve par ordre de fréquence décroissante :

- Le lymphome non Hodgkinien (groupe à entité multiple),
- La leucémie Lymphoïde Chronique,
- Les syndromes Myelodysplasiques,
- Le myélome multiple,
- Les syndromes myéloprolifératifs,

- La leucémie aigue myéloblastique,
- Le lymphome Hodkinien,
- La macroglobulinémie de Waldenström,
- La leucémie aigue lymphoblastique.

Le clinicien aura des choix thérapeutiques complexes et lourdes de conséquence à prendre selon le type de pathologie, son stade et les différentes molécules thérapeutiques disponibles. L'évaluation du rapport bénéfice/risque de chaque stratégie thérapeutique s'effectuant en prenant compte de la capacité du patient à pouvoir recevoir un traitement potentiellement curatif mais toxique.

Classiquement l'âge limite pour appliquer des traitements destinés à l'adulte ou bien au sujet âgé est donc variable selon l'option thérapeutique. Il est ainsi communément admis que la limite d'âge pour la réalisation d'une allogreffe à conditionnement myeloablatif (MAC) est de 50-55 ans alors qu'elle atteint 65 ans pour les greffes à conditionnement réduit (RIC). La limite est à 65 ans pour une autogreffe et 60-65 ans pour une chimiothérapie intensive.

Mais depuis quelques années, de plus en plus de centres pratiquent aussi chez des personnes plus âgées tous ses traitements qui étaient jusqu'alors réservés à une population plus jeune, et ce, avec des résultats aussi bons. Ainsi une récente étude rétrospective de la Mayo Clinic (USA) portant sur des patients atteints d'un myélome multiple, et autogreffés à l'âge de 70 ans ou plus, met en avant la faisabilité et l'efficacité du traitement intensif chez les seniors.[61]

L'âge ne constitue donc plus un critère suffisant pour refuser un traitement. En gériatrie, pour considérer un patient comme un sujet âgé, il faut tenir compte de l'âge physiologique et des modifications physiologiques liées au vieillissement, à la polyopathie, à l'autonomie, aux syndromes gériatriques, et au contexte médico-social.

D'un point de vue thérapeutique, de plus en plus de protocoles existent pour les patients âgés et ce grâce aux groupes coopérateurs tels que FILO (LLC, Waldenström), GOELAMS (LAM), GELA (Lymphomes), IFM (Myélome), COSMYD (syndromes Myéloprolifératifs).

Les toxicités devront être évaluées par rapport à la chimiothérapie standard avec un apport rapide de nouvelles thérapeutiques et d'innovation permanente en hématologie, discipline est en évolution rapide. Une augmentation de l'incidence des hémopathies malignes par synergie avec le vieillissement de la population provoque des changements de pratiques adaptées à un type de population âgée :

- La mise en place d'essais thérapeutiques spécifiques en fonction des facteurs de risque et des comorbidités afin d'établir de nouveaux référentiels,

- La prise en compte de la qualité de vie dans les essais (notamment par diminution de la toxicité grâce aux soins de support...).

Une coopération entre médecin spécialiste: gériatres et hématologues semble donc nécessaire pour une meilleure prise en charge globale et pluridisciplinaire et la mise en place d'actions concertées et adaptées à chaque patient.

IV.2. Lymphomes non Hodgkinien.

IV.2.1. Données générales.

Parmi les hémopathies malignes, le classique lymphome non hodgkinien représente une multitude d'entité pathologique différente dont les critères diagnostiques cliniques, histologiques, biologiques et moléculaires sont en constante évolution (annexe 4). [62].

L'Institut de veille sanitaire (InVS) a estimé à 12 500 le nombre de personnes touchées par un lymphome non hodgkinien en 2012. Ils représentent un peu plus de 3 % de l'ensemble des cancers incidents et ils touchent un peu plus souvent les hommes (54 %). Cependant, ils se situent entre la quatrième et sixième position selon les années des cancers féminins les plus fréquents et à la septième chez l'homme. Ce type de lymphome s'observe à tout âge, y compris chez l'enfant et l'adolescent, mais avec une fréquence accrue après 60-65 ans.

Tableau 11: Prévalence des cancers chez l'Homme en 2008.

Localisation	Sexe	Année d'estimation	Prévalence totale, en effectif, chez les 15 ans et plus	Prévalence totale, nombre de cas de cancer pour 100 000 personnes, chez les 15 ans et plus
Côlon-rectum	Homme	2008	163548	668.7
Estomac	Homme	2008	22686	92.8
Foie	Homme	2008		
Larynx	Homme	2008	38612	157.9
Leucémie aiguë	Homme	2008		
Leucémie lymphoïde chronique	Homme	2008	18618	76.1
Lymphome malin non hodgkinien	Homme	2008	52295	213.8
Lèvre-Bouche-Pharynx	Homme	2008	165462	676.6
Maladie de Hodgkin	Homme	2008	17850	73.0
Mélanome de la peau	Homme	2008	40976	167.5

Tableau 12: Prévalence des cancers chez la Femme en 2008.

Localisation	Sexe	Année d'estimation	Prévalence totale, en effectif, chez les 15 ans et plus	Prévalence totale, nombre de cas de cancer pour 100 000 personnes, chez les 15 ans et plus
Côlon-rectum	Femme	2008	155135	586.8
Corps de l'utérus	Femme	2008	83184	314.7
Col de l'utérus	Femme	2008	69281	262.1
Lymphome malin non hodgkinien	Femme	2008	44767	169.3
Lèvre-Bouche-Pharynx	Femme	2008	31831	120.4
Leucémie lymphoïde chronique	Femme	2008	15351	58.1
Estomac	Femme	2008	11439	43.3
Larynx	Femme	2008	4612	17.4
Foie	Femme	2008		
Leucémie aiguë	Femme	2008		

L'incidence du lymphome non hodgkinien présentait une forte augmentation entre 1980 et 2005 avec des taux annuels moyens d'évolution de 2,7 % chez les hommes et de 2,9 % chez les femmes, puis une stagnation sur la période 2000-2005 a pu être observée et cela de manière plus tangible chez les hommes. Une des explications serait liée à une contribution plus importante des cohortes jeunes qui pourrait traduire une diminution de prévalence d'exposition à des facteurs de risque pour les sujets plus jeunes [63].

L'âge moyen au moment du diagnostic se situe autour de 65 ans [64]. L'incidence augmente pour toutes les tranches d'âge mais augmente de façon plus importante après 65 ans et atteint son maximum chez l'homme et la femme à l'âge de 80-85 ans.[65]. Les explications à cette évolution se trouvent probablement dans plusieurs grands facteurs :

- Du fait du vieillissement de la population (nombre de personnes âgées augmentant), un diagnostic est réalisé de plus en plus souvent même s'il n'y a pas d'indication de traitement,
- L'amélioration des techniques de diagnostic,
- Une meilleure tenue des registres du cancer,

- L'apparition du SIDA et des lymphomes non Hodgkiniens associés (le risque est multiplié par 180 à 200 chez ces patients par rapport aux sujets du même âge VIH négatif),
- L'augmentation du nombre de greffes allogéniques d'organes qui peut provoquer des cas de LNH liés aux traitements immunosuppresseurs (notamment la ciclosporine).

IV.2.2. Spécificités thérapeutiques gériatriques.

Le lymphome non hodgkinien est donc une pathologie du sujet âgé et l'approche thérapeutique a fait l'objet de nombreux essais cliniques spécifiques. Le vieillissement étant un processus complexe, sous-tendu par de multiples mécanismes interagissant entre eux. Le choix des thérapies chez les patients âgés est d'autant plus à risque. Les personnes âgées nécessitent une attention particulière en raison de la présence de comorbidités potentielles, avec un risque accru de toxicité et d'interactions médicamenteuses.

Malheureusement, les patients âgés sont souvent jugés trop fragiles pour recevoir un traitement curatif dans encore beaucoup d'études. Cependant, les changements liés à l'âge se produisent différemment pour chaque individu, et ne reflètent pas l'âge chronologique. Il est par conséquent crucial de déterminer l'âge physiologique d'un patient en plus de l'index pronostique international (LDH, stade, performance status selon l'OMS).[66]

Une recherche systématique de la présence d'autres maladies et de leurs impacts sur le bon fonctionnement des organes vitaux associé à une évaluation gériatrique globale au-delà de 75 ans (comportant une évaluation de l'état fonctionnel, des comorbidités, de la cognition, de l'état nutritionnel, de l'état psychologique et du soutien social, ainsi qu'un examen des traitements du patient) doit être proposé. Les activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) et les activités de la vie quotidiennes (ADL) sont très sensibles pour l'évaluation des fonctions supérieures et de l'autonomie des personnes âgées. [67]

En onco-hématologie, le LNH est une pathologie potentiellement curable quel que soit l'âge. Les choix thérapeutiques se font selon le type anatomopathologique de lymphome. Il faut donc distinguer la thérapeutique des lymphomes indolents et celles des lymphomes agressifs chez le sujet âgé.

Concernant les lymphomes indolents : non évolutifs et non symptomatique, l'abstention thérapeutique est la règle avec mise en place d'une surveillance active.

Concernant les lymphomes agressifs localisés ou disséminés, le traitement de première ligne des patients IPI 0 de tout âge atteint d'un LNH repose sur une association immunopolychimiothérapie type R-CHOP 21, 6 cycles de 21 jours comprenant: Rituximab 375mg/m² J1, Doxorubicine 50mg/m² J1, Cyclophosphamide 750mg/m² J1, Vincristine 2mg J1,

Prednisone 100mg/jour de J1 à J5. Dans les études évaluant ce schéma thérapeutique, le taux de survie globale à 3 ans est estimé à 93% [68]

Chez les patients de plus de 60 ans, le schéma est le même hormis la corticothérapie souvent adaptée.

Pour les plus de 80 ans, là encore le même schéma est réalisé avec des doses adaptées type R-mini-CHOP 21, 6 cycles de 21 jours comprenant: Rituximab 375mg/m² J1, Doxorubicine 25mg/m² J1, Cyclophosphamide 400mg/m² J1, Vincristine 1mg J1, Prednisone 40mg/m²/jour de J1 à J5.[69]

Chez les patients stade IPI >1 ou présentant des atteintes extra-ganglionnaires « à risque » (testiculaire, mammaire, épidurale , rénale, surrénale) ou avec des LDH élevées associées à au moins une atteinte extra-ganglionnaire, il existe une indication à une prophylaxie neuroméningée par intrathécale double comprenant Methotrexate 15mg IT J1 et Dépomédrol 40mg IT J1, chez des patients de moins de 80 ans seulement ,car au delà, les possibilités thérapeutiques étant alors nulles en cas de rechute au niveau du SNC.[70]

Pour les patients âgés de 60–80 ans, l'étude REMARC a démontré une supériorité en survie sans progression (SSP) du bras entretien par Lenalidomide, comparativement à une surveillance simple chez les patients répondeurs après une induction par R-CHOP[71]

Les études ont démontré en outre que des chimiothérapies moins agressives que le R-CHOP donnaient des résultats inférieurs même chez des sujets très âgés [72]. Il a été démontré depuis plus de 40 ans l'intérêt de maintenir une dose efficace à un rythme suffisant pour un effet dose maximum. L'utilisation extensive des facteurs de croissance et particulièrement des G-CSF mais aussi de l'érythropoïétine en intercure a permis l'obtention d'un taux de polynucléaires neutrophiles et d'hémoglobine permettant le maintien d'un état général suffisant à cet objectif.

V. Chapitre 5 : Les structures de prise en charge en limousin.

V.1. Le réseau HEMATOLIM.

Dans l'ancienne région du 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.

Un réseau de soins en Hématologie s'est construit progressivement par collaboration entre médecins des différents centres hospitaliers locaux amenés à prendre en charge des patients atteints d'hémopathies malignes ou non. Il s'agit du le Réseau d'Hématologie du Limousin appelé HEMATOLIM.

Ce réseau hospitalier Régional est un réseau comportant d'une part des missions de coordination régionale et d'autre part des missions territoriales de continuité des soins.

Il regroupe 13 établissements privés ou publics au sein des 3 départements du Limousin: la Corrèze(19), la Creuse (23) et la Haute-Vienne (87), soit:

- pour le 87 : les centres hospitaliers de St Junien, de St-Yrieix-la-Perche, de Bellac, de St Léonard-de-Noblat, la clinique Chenieux, la Chesnaie et Jean Rebeyrol.
- Pour le 19: Brive, Tulle, Ussel.
- Pour le 23: Guéret, la Souterraine, Aubusson, Bourgneuf.

Le réseau ne s'est pas restreint aux structures hospitalières de moyen et courts séjours et s'est étendu aux Hôpitaux de suite d'aigu. 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. Les autorités de tutelles ont reconnu ce réseau de soins et en financent la coordination.

HEMATOLIM a pour mission essentielle le repérage des nouveaux cas et les consultations avancées d'hématologie. Les nouveaux cas d'hémopathies malignes sont enregistrés au sein de bases de données et discutés en réunions pluridisciplinaires. La raison-d'être du réseau HEMATOLIM est la lutte contre les inégalités d'accès aux soins en hématologie ainsi que permettre l'accès aux thérapeutiques innovantes dans l'ensemble des établissements de santé de la région.

Afin de favoriser l'accès aux soins d'hématologie dans la région, le Réseau d'Hématologie du Limousin HEMATOLIM a mis en place, depuis 1999, ces consultations avancées dans les 3 départements de la région Limousin : Haute- Vienne (87), Corrèze (19) et Creuse (23).

Depuis 2005, 3 médecins spécialistes en hématologie clinique assurent cette activité répartie sur 11 sites hospitaliers hors CHU avec une fréquence adaptée aux besoins des hôpitaux. Outre les consultations externes, les médecins assurent des actes diagnostiques, des avis auprès de patients hospitalisés ou sur dossiers et la liaison entre les sites avancés et les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP).

En 2017, le Réseau HEMATOLIM a effectué une activité de consultations avancées comportant 1548 actes pour 998 patients, sexe ratio 1,15, âge médian 71,2 ans. Les pathologies se répartissaient en 62% d'hémopathies malignes et 38% de non malignes.

V.2. La prise en charge gériatrique.

L'offre de soins gériatrique en limousin s'articule autour du centre de référence: le CHU de Limoges. [73]

Il dispose de services de court séjour:

- Le secteur de médecine interne gériatrique (MIG) qui accueille en hospitalisation programmée les personnes âgées poly pathologiques nécessitant un bilan de santé complet et une évaluation gériatrique globale,
- Le secteur d'hospitalisation de post urgence gériatrique (PUG) qui reçoit les personnes âgées admises aux urgences et nécessitant une hospitalisation de courte durée en milieu gériatrique pour compléter leur diagnostic et terminer leur thérapie,
- Il dispose également d'un hôpital de jour qui accueille pour la journée des personnes âgées qui nécessitent un bilan complet pour différentes pathologies : maladies générales, troubles de la mémoire (Alzheimer et maladies apparentées), des bilans d'évaluation gériatrique globale, des actes thérapeutiques comme les transfusions, des soins d'escarres complexes, etc...

Pour compléter le dispositif, le service a mis en place une unité de consultations dédiées à la prévention des maladies liées au vieillissement pour les personnes âgées de plus de 60 ans. Cette unité propose deux types de consultations : une consultation d'expertise gériatrique pour les sujets très âgés et présentant plusieurs pathologies associées avec un risque de rupture d'autonomie et une consultation mémoire intégrée au Centre de Mémoire Recherche et Ressources du Limousin. De plus, en dehors des services conventionnels décrits plus haut, l'offre de soins gériatrique du limousin possède une Unité de Prévention, de Suivi et d'Analyse du Vieillissement (UPSAV) : Sur simple appel de la personne âgée ou de son entourage (familial, médical ou social), un médecin gériatre et une infirmière coordonnatrice prennent rendez-vous pour un bilan d'autonomie au domicile même de la personne. Cette évaluation permettra de faire un point sur la santé et l'environnement

de vie de la personne. Un bilan d'autonomie sera établi. En fonction des résultats, un plan d'actions sera défini en partenariat avec les professionnels sanitaires et sociaux (CLIC: Centres locaux d'information et de coordination) de terrain. Selon les besoins, des rendez-vous avec un ergothérapeute, un psychologue, une psychomotricienne pourront être programmés.

Enfin de façon précurseur en France, la MUPA (médecine d'urgence de la personne âgée) est une équipe se composant de médecins et d'infirmières intervenant aux urgences auprès des personnes très âgées poly pathologiques [74]. Elle permet une prise en charge plus rapide et mieux adaptée à leur situation clinique et favorise leur retour à domicile.[69] Globalement elle a fait preuve d'amélioration la prise en charge globale du sujet âgé aux urgences en lien direct avec toute la structuration existante (UPS AV, PUG, MIG, EHPAD...). Elle réalise une Evaluation gérontologique globale concise, un repérage des personnes âgées fragiles nécessitant un bilan d'autonomie fonctionnelle, réalise également une évaluation de l'observance médicamenteuse et un repérage du risque de chute. Pour soutenir ce dispositif, plusieurs structures de soins de suite et de convalescence sont en place, notamment:

- Le secteur de soin de suite de réadaptation gériatrique (SSRG) dédié à la convalescence des personnes âgées en provenance d'un autre service ou des cliniques de Limoges et nécessitant une période de réadaptation et de rééducation avant le retour à domicile ou dans leur lieu de vie habituel,
- L'unité de recours et de soins gériatriques (URSG) accueille les résidents de la région nécessitant une prise en charge spécifique de courte durée,
- Les USLD de Chastaingt et USLD de Rebeyrol : des secteurs de longue durée destinés à l'hébergement de personnes âgées poly pathologiques et très dépendantes.

Les différents hôpitaux de la région possèdent des services de soins de suites et des unités de longue durée ainsi que d'autres services de médecine gériatrique court séjour et des services de médecine aigue adulte polyvalente amenés à prendre en charge cette population.

V.3. L'interface hématologie - gériatrique.

Le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence des cancers font de la prise en charge des patients âgés atteints de cancer une priorité de santé publique.

La plupart des publications consacrées à l'oncogériatrie débutent invariablement par le constat suivant : les patients âgés de plus de 70 ans représentent aujourd'hui le 1/3 des

prises en charges pour cancer et cette proportion atteindra sans peine les 50 % dans les prochaines décennies [75].

Depuis 2008, le Réseau d'Hématologie du Limousin qui n'avait jusqu'à présent pas de collaboration permanente avec le pôle de gériatrie, se structure et s'organise pour la prise en charge de ces patients âgés atteints de cancer. Une vision régionale de la prise en charge doit permettre un accès à tous à ces expertises. Pour faire face aux évolutions démographiques de la spécialité et aux enjeux nouveaux une collaboration plus étroite entre les deux services a été décidée. Depuis le premier appel à projet de l'INCA en 2008 sur la mise en place et la validation d'un outil de dépistage gériatrique en Oncologie, le Réseau d'Hématologie du Limousin a travaillé à la création d'un outil spécifique et adapté aux patients âgés et porteur d'hémopathie maligne, l'outil GER-H7 y a donc été créé et validé.[76]

Il s'agit par une évaluation infirmière abrégée de faire un état des lieux rapide de la santé de tout nouveau patient âgé et porteur d'hémopathie maligne et devant bénéficier d'une prise en charge thérapeutique spécifique. Ce test réalisable en une dizaine de minutes n'est pas trop intrusif pour le patient, ne vise pas à le mettre en échec ou à pointer des lacunes. A son issue, l'infirmière établie que le patient n'a aucune comorbidité, qui ne nécessite pas d'expertise gériatrique complémentaire et bénéficiera d'une thérapeutique standard pour sa classe d'âge. A contrario en cas de fragilité (de score pathologique), l'avis complémentaire d'un gériatre et de tout autre acteur nécessaire sera sollicité.

Par la suite une mise en commun des compétences au travers des RCP et d'action de formation commune est envisagée de même qu'une prise en charge partagée des patients hospitalisés. Il devrait bientôt en être de même avec les hôpitaux du réseau HEMATOLIM : collaboration hémato-gériatrique locale pour les patients pris en charge, participation de ces structures aux protocoles de recherche clinique et à l'innovation thérapeutique pour cette population.

VI. Chapitre 6 : Devenir des patients âgés pris en charge au CHU de Limoges atteint d'un lymphome non Hodgkinien agressif, impact de l'évaluation gériatrique.

VI.1. Introduction.

L'incidence des lymphomes non hodgkiniens agressifs augmente avec l'âge et l'entité diffuse à grande cellule (DLBCL) représente la forme la plus courante et l'une des plus agressives. Les lymphomes folliculaires de grade IIIB ainsi que les lymphomes du manteau agressifs de type variant blastique ou équivalent ont des pronostics similaires.

Ces pathologies ont une survie sans traitement mesurable en mois, leur chimio sensibilité justifie une prise en charge sans délai lorsqu'un diagnostic est porté.

Bien que des avancées thérapeutiques significatives furent faites tout au long de ces quinze dernières années, les données spécifiques concernant les patients les plus âgés manquent. Pour les patients pouvant le tolérer, une chimiothérapie à base d'anthracyclines, R-CHOP mise en place. Cependant, une proportion importante de patients âgés n'est pas en mesure de tolérer un tel traitement et les choix thérapeutiques ne sont pas protocolisés.

Une réduction systématique des doses est souvent proposée parfois sans évaluation spécifique (doses réduites d'anthracyclines de type miniCHOP) ou des molécules différentes administrés (Aracytine®, Vepeside®...)

Un protocole du GELA utilise des anthracyclines per os type « R-CHOP like » par R-ZEM avec des résultats intéressants chez les patients âgés.

De nombreux patients âgés ne sont pas éligibles aux essais académiques et non académiques en raison de leurs comorbidités, d'un déclin fonctionnel et du manque d'inclusion.

Les données du monde réel analysées dans notre étude donnent un aperçu des décisions de traitement prises dans la pratique clinique et des résultats des patients.

Nous avons décidé d'étudier les caractéristiques des patients (pts), la durée et les résultats de la chimiothérapie, ainsi que le fardeau des symptômes sur l'ensemble du parcours de soins.

VI.2. Méthode.

VI.2.1. Objectif de l'étude.

L'objectif principal de l'étude est de décrire le devenir en vie réelle d'une cohorte de patients âgés de plus de 70 ans porteurs d'un lymphome agressif, pris en charge au CHU de

Limoges et bénéficiant d'un parcours de soins hémato gériatrique.

Les objectifs secondaires sont : de décrire la présentation initiale hématologique et gériatrique des sujets âgés selon deux stratifications distinctes : âge et statut gériatrique, de décrire les choix thérapeutiques, le fardeau des complications (fréquence et la nature des toxicités), de comparer aux cohortes de populations internationales publiées nos données descriptives et d'évaluer la fréquence et les motifs de ré-hospitalisation non programmées. Nous avons aussi comparé de manière spécifique le devenir des patients traités par R-ZEM versus ceux traité par R mini-chop ou R-CHOP.

VI.2.2 Design de l'étude.

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique menée dans les hôpitaux universitaires et régionaux de Limoges.

Tous les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien agressif entre mai 2013 à mai 2018 traités par chimiothérapie ont été analysés.

Ont été inclus dans l'étude, tous les patients présentant les critères hématologiques et gériatriques suivants :

- critères hématologiques :

- Diagnostic d'un lymphome non hodgkinien agressif (B diffus, folliculaire stade IIIb, Burkitt et manteau blastique) nouvellement découvert ou en rechute tardive (> 18 mois), histologiquement prouvé selon les recommandations de l'OMS quelque soit le stade de la pathologie,
- Avec des données cliniques et biologiques disponibles collectées sur le serveur SQL,
- Pris en charge au CHU de Limoges ou dans le réseau HEMATOLIM,
- Justifiant d'une chimiothérapie,
- Ayant été inclus ou non dans un protocole de recherche clinique.

- critères gériatriques :

- Un âge supérieur ou égal à 70 ans au moment de l'inclusion dans l'étude,
- Ayant bénéficié d'au moins une évaluation gériatrique selon les recommandations du SIOG et utilisant l'outil de dépistage gériatrique : GERH-7,
- Ayant donné un consentement éclairé sous forme orale,
- Aptitude à bénéficier d'une évaluation.

- Les critères d'exclusion étaient :

- les patients âgés de moins de 70 ans,
- les patients ne répondant pas aux critères diagnostic lymphome non hodgkinien agressif,
- les patients ayant une prise en charge palliative,
- les patients ayant refusés d'être intégrés à l'étude ainsi que les patients sous tutelle et curatelle, ou refus de l'aidant,
- non pris en charge sur le réseau HEMATOLIM.

Un registre des non inclus est tenu pour mémoire.

La collecte des caractéristiques épidémiologiques, démographiques, hématologiques, gériatriques a été réalisée par une équipe multidisciplinaire comprenant gériatres et infirmières formées à l'hémato-gériatrie. Les données concernant les dates de RCP, le mode de prise en charge, les choix thérapeutiques, le nombre de cures, les événements intercurrents (toxicités significatives et ré-hospitalisation) sont recueillies à partir de l'analyse du dossier médical informatisé mais également 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) étaient adressés pour une évaluation (EGS) par un gériatre. Les autres (≤ 2 = fit) bénéficiaient d'une prise en charge standard.

La base de données a été actualisée pour ce travail jusqu'au 31 mai 2018, par analyse du dossier informatisé.

VI.2.2. 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.

La comparaison des résultats obtenus aux différentes parties en fonction de la méthode de référence a été réalisée pour les variables quantitatives en utilisant le test t de Student et pour les variables qualitatives en utilisant le test du chi² de Pearson. Nous avons aussi

comparé des caractéristiques hématologiques ainsi que les complications des patients selon leur statut gériatrique et selon l'âge. Nous avons utilisé le test non paramétrique de Kruskal Wallis. Lorsque le test de Kruskal Wallis (comparaison globale des moyennes entre elles) était significatif, le test de Mann et Whitney était utilisé pour déterminer quelles différences étaient significatives (comparaisons des moyennes 2 à 2). Ces tests non paramétriques ont été utilisés en raison de l'impossibilité d'utiliser les tests paramétriques correspondants (non-respect de leurs conditions d'application). Les analyses de survie furent établies avec les courbes de survie selon Kaplan-Meier et test du Log-rang.

VI.2.4. Caractéristiques de la population.

Dans la base de données de l'unité de recherche clinique des sujets atteints d'hémopathies malignes, 145 patients âgés de plus de 70 ans répondent aux critères d'éligibilité et sont analysables. Seuls 8 patients sont exclus pour données de suivi insuffisantes (prise en charge multisites). 137 patients étaient évaluables.

Les données recueillies ont été analysées :

- soit après stratification selon les tranches d'âge : \leq à 80 ans et $>$ à 80 ans (Fig.17)
- soit par stratification selon le statut gériatrique fit et unfit.

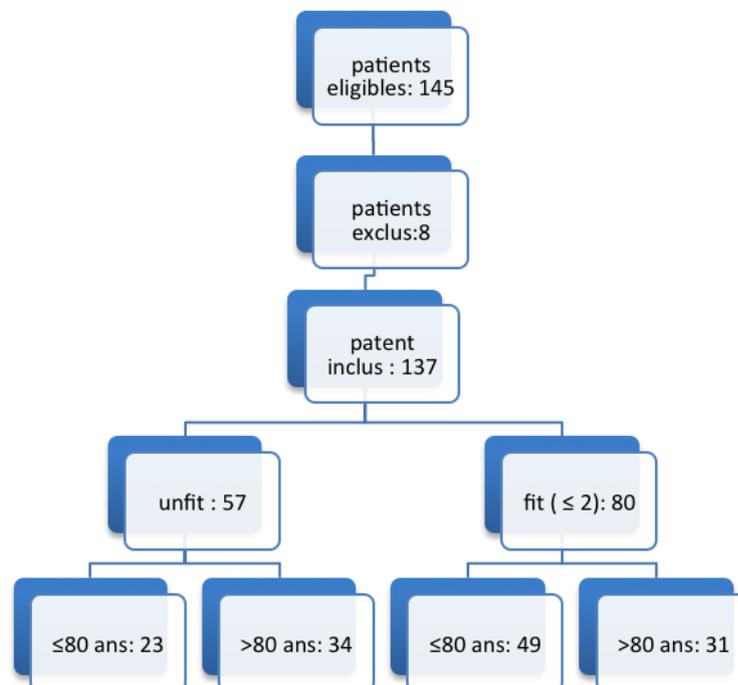


Figure 17: Diagramme de flux de l'étude

VI.3. Résultats

VI.3.1. Caractéristiques générales de la population étudiée, données hématologiques et gériatriques.

La cohorte de 137 patients est composée de 49% de femmes (n = 69) et 51 % d'hommes (n = 68) soit un sex-ratio de 0,98. 47% des patients avaient plus de 80 ans. L'âge médian de la cohorte est de 80 ans [70-97] et l'âge moyen est de 80 ans.

Concernant les caractéristiques hématologiques des patients étudiés :

Les sous-types histologiques de notre population comportent en majorité des lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL) et des lymphomes folliculaires de grade 3B (79%) mais également des lymphomes à cellules du manteau (LCM) (20%) et un lymphome de Burkitt (1%). Nous avons recueilli pour chacun les stades de Ann Arbor (stade I à II (30%) et III à IV (70%)), l'ECOG 0-1 (69%) et > 2 (31%) et l'IPI 0 à 1 (41%) et 2 à 3 (59%). Les caractéristiques initiales biologiques ont aussi été prises en compte.

Les analyses ont été menées selon les statuts gériatriques et en fonction de l'âge comme précédemment décrits.

Tableau 13: Caractéristique hématologique à la prise en charge selon le statut gériatrique.

Catégories	Données	Total	Fit	Unfit	p
	Gerh7	137	80 (58%)	57 (42%)	
Démographique	Médiane âge	80 [70-97]	78 [70-93]	82 [70-97]	0.0038
	> 80 ans	65 (47%)	31 (22%)	34 (25%)	0.0158
	70-80	72 (53%)	49 (36%)	23 (17%)	
	SR	0.98			
	Homme	68 (49.6%)	46 (33.6%)	22 (16%)	0.0292
Femme	69 (50.4%)	34 (24.8%)	35 (25.6%)		
Hémopathie	Ann Arbor 1-2	39 (28%)	23 (17%)	16 (11%)	0.9307
	Ann Arbor 3-4	98 (72%)	57 (42%)	41 (30%)	
	ECOG 0-1	94 (69%)	70 (51%)	24 (18%)	<0.001
	ECOG 2-4	43 (31%)	10 (7%)	33 (24%)	
	Atteinte médullaire/leuc.	40 (44%)	29 (32%)	11 (12%)	0.2150
	LDH> normale	84 (63%)	45 (34%)	39 (29%)	0.1861
	Créatinine plasm. médiane	77	79.5	70	0.0074
	Hb médiane	12.4	12.7	11.6	0.0041
	MCL	27 (20%)	21 (15%)	6 (5%)	na
	MIPi Intermédiaire	11 (41%)	11 (41%)	0	0.0213
	MIPi élevé	16 (59%)	10 (37%)	6 (22%)	
	DLCB	109 (79%)	59 (43%)	50 (36%)	
	IPIa 0-1	45 (41%)	30	15	0.0276
	IPIa 2-3	64 (59%)	29	35	
	Burkitt	1 (1%)	0	1 (1%)	

Tableau 14: Caractéristique hématologique à la prise en charge selon l'âge.

Catégories	Données	Total	≤80	>80	p
Démographique	> 80 ans	65 (47%)			
	70-80	72 (53%)			
	SR	0.98			
	Homme	68 (49.6%)	43 (31.4%)	25 (18.2%)	0.0129
	Femme	69 (50.4%)	29 (21.2%)	40 (29.2%)	
Hémopathie	Ann arbor 1-2	39 (28%)	20 (15%)	19 (13%)	0.7669
	Ann Arbor 3-4	98 (72%)	53 (39%)	45 (33%)	
	ECOG 0-1	94 (69%)	52 (38%)	42 (31%)	0.4804
	ECOG 2-4	43 (31%)	21 (15%)	22 (16%)	
	Attente médullaire/leuc	40 (44%)	18 (20%)	22 (24%)	0.1564
	LDH> normale	84 (63%)	44 (33%)	40 (30%)	0.7616
	Créatinine plasm. médiane	77	79	75	0.6757
	Hb médiane	12.4	12.5	12.15	0.4287
	MCL	13 (20%)	14 (10.5%)	13 (9.5%)	na
	MIPiS Intermédiaire	11 (41%)	6 (22%)	5 (19%)	0.8163
	MIPiS élevé	16 (59%)	8 (29.5%)	8 (29.5)	
	DLBCL	109 (79%)	58 (42%)	51 (37%)	
	IPIa 0-1	45(41%)	24 (22%)	21 (19%)	0.9829
	IPIa 2-3	64 (59%)	34 (31%)	30 (28%)	
	Burkitt	1 (1%)	0	1 (1%)	

Dans la table 15 sont décrites les comorbidités principales de cette cohorte de patients. Seule l'analyse selon le statut gériatrique nous est apparue pertinente et nous n'avons pas retenu la description selon la tranche d'âge.

Tableau 15: Comorbidité selon le statut fit ou unfit

	fit	unfit	p
Comorbidités			
Comorbidité cardio-vasculaire 53 (39%)	27 (20%)	26 (19%)	0.1599
Diabète et complication 23 (17%)	7 (5%)	16 (12%)	0.0050
Comorbidité rénale 9 (7%)	5 (4%)	4 (3%)	0.8581
Cancer 32 (23%)	21 (15%)	11 (8%)	0.3432
Comorbidité pulmonaire 11 (8%)	6(4.5%)	5 (3.5%)	0.7871
Comorbidité neurologique et psychiatrique 17 (12%)	7 (5%)	10 (7%)	0.1238

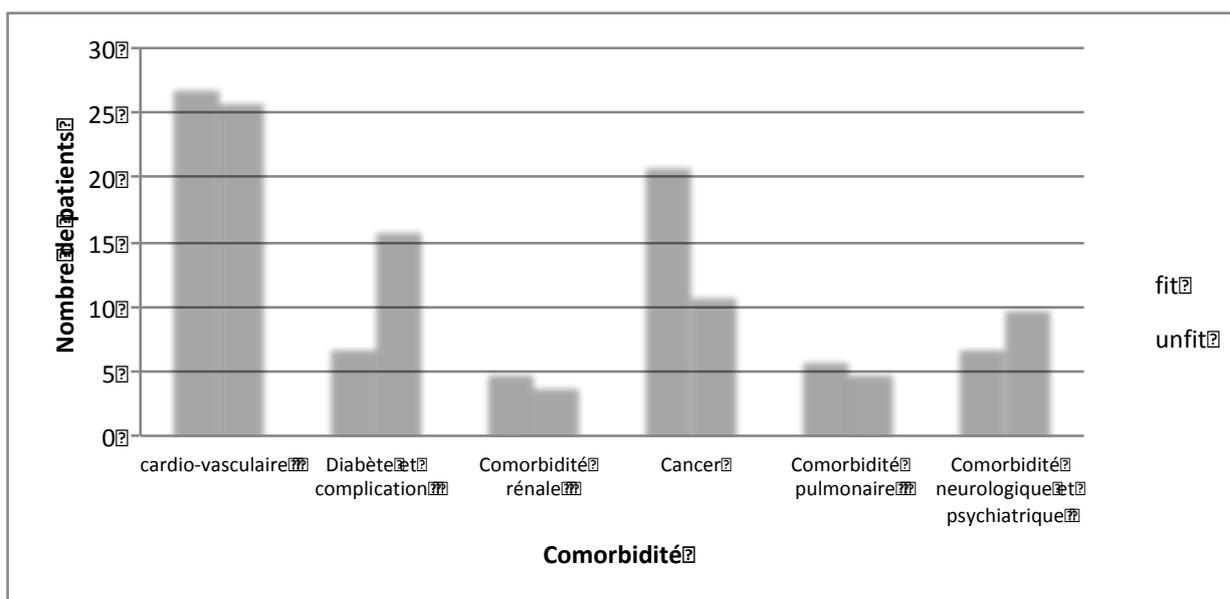


Figure 18: Comorbidité selon le statut fit ou unfit.

Dans cette population gériatrique, nous avons recueilli les thérapeutiques médicamenteuses à la prise en charge initiale afin de préciser les polymédications éventuelles de notre cohorte.

Tableau 16: Polymédication selon le statut fit ou unfit.

Nombres de médicaments	Total	Fit	Unfit
< 3	19 (14%)	14 (17%)	5 (9%)
3 à 5	41 (30%)	28 (35%)	13 (23%)
6 à 10	51 (37%)	24 (30%)	27 (47%)
>10	10 (7%)	3 (4%)	7 (12%)
Absence de donnés	15 (11%)	10 (12,5%)	5 (9%)

Sur les tableaux 17, 18, 19 sont regroupés les traitements reçus à l'occasion des première, deuxième et troisième lignes thérapeutiques avec précision sur les types de lymphome.

137 patients ont reçu la première ligne, 51 la deuxième ligne et 20 la troisième ligne.

Le Rituximab a été administré en première ligne pour 99% des patients, en deuxième ligne pour 76% et en troisième ligne pour 60%.

Les schémas de chimiothérapie étaient à base d'anthracyclines (dose adaptée) en première ligne pour 58% des patients, en deuxième ligne 14% et en troisième ligne 15%.

D'autres régimes étaient basés principalement sur soit l'Aracytine®, l'Etoposide ou la Bendamustine.

Un protocole LNH-98-6 du GELA « R-CHOP like » par R-ZEM avec Rituximab, Zavedos®, Cyclophosphamide et Dexaméthasone était comparé au protocole standard par R-CHOP.

Les toxicités sévères ou hospitalisations ont été relevées pendant le traitement de première intention, dans 67% des cas, pendant la deuxième ligne dans 57% des cas et en troisième ligne dans 55% des cas.

Tableau 17: Traitement de première ligne selon le statut gériatrique et l'Age.

Drogue	Fit (n = 80)	Unfit (n= 57)	p	≤80 (n= 72)	>80 (n= 65)	p
Rituximab 134 (98%)	78 (57%)	56 (41%)	0.7688	71(52%)	63 (46%)	
Anthracycline 79(58%)	43 (32%)	36 (26%)	0.2720	43 (32%)	36 (26%)	0.6079
Dont ZEM 40 (29%)	15 (11%)	25 (18%)		15 (11%)	25 (18%)	
Corticoïde 111 (81%)	61 (44%)	50 (37%)	0.0915	60 (44%)	51 (37%)	0.4677
VP16-Hol. 12 (9%)	6 (4.5%)	6 (4.5%)		3 (2%)	9 (7%)	
Aracytine 27 (20%)	18 (13%)	9 (7%)		15 (11%)	12 (9%)	
Bendamustine 8 (6%)	7 (5%)	1 (1%)		5 (4%)	3 (2%)	
Autres 12 (7%)	4	8		3	9	
Groupes WHO :						
DLBCL 109(79%)	59	50		59	50	
MCL 27(20%)	21	6		14	13	

Tableau 18: Traitement de deuxième ligne selon le statut gériatrique et l'âge.

drogue	Fit	Unfit	p	≤80	>80	p
Rituximab 39 (76%)	26(51%)	13(25%)	0.5973	22(43%)	17(33%)	0.6964
Anthracycline 7 (14%)	5(10%)	2(4%)	0.6886	5(10%)	2(4%)	0.3441
Dont ZEM 2 (28%)	1(14%)	1(14%)		1(14%)	1(14%)	
Corticoïdes 16(31%)	10(20%)	6(11%)	0.8236	9(17%)	7(14%)	0.8959
VP16-Holoxan 23 (45%)	12(23%)	11(22%)		11(22%)	12(23%)	
Aracytine 9 (17%)	6(11%)	3(6%)		5(10%)	4(7%)	
Bendamustine 4 (8%)	4(8%)	0		2(4%)	2(4%)	
Autres 15 (30%)	11 (22%)	4(8%)		10(12%)	5(10%)	
Groupes WHO :						
DLBCL 39(76%)	23(45%)	16(31%)	0.1226	21(41%)	18(35%)	0.7847
MCL 12(24%)	10(20%)	4(4%)		7(14%)	5(10%)	

Tableau 19: Traitement de troisième ligne selon le statut gériatrique et l'âge.

drogue	Fit	Unfit	p	≤80	>80	p
Rituximab 4(44%)	4(44%)	0	na			na
Anthracycline 1(11%)	1(11%)	0	na	1(11%)	0	na
Dont ZEM 0	0	0		0	0	
Corticoïdes 2(22%)	2(22%)	0	na	1(11%)	1(11%)	na
VP16-Holoxan 3(33%)	3(33)	0		3(33)	0	
Aracytine 2(22%)	2(22%)	0		1(11%)	1(11%)	
Bendamustine 0	0	0				
Autres 3(33%)	3(33%)	0		3(33%)	0	
Groupes WHO :						
DLBCL 6(66%)	6(66%)	0	na	5(55%)	1(11%)	na
MCL 3(33%)	3(33%)	0		2(22%)	1(11%)	

VI.3.2. Analyse des évènements intercurrents lors du parcours de soins.

L'étude s'est attachée à une description des différents évènements survenus durant la prise en charge thérapeutique des patients. Les évènements analysés ont concerné les trois premières lignes de traitement, limite fixée pour le suivi des patients.

Les tableaux 20 et 21 sont une description des différentes toxicités hématologique et non hématologique survenues à chaque ligne de traitements et les tableaux 22, 23 et 24 sont un aperçu du nombre d'hospitalisations survenues en fonction des lignes de traitements.

Les toxicités étaient relevées lorsqu'elles avaient un grade supérieur ou égal à 3 selon la classification de l'OMS (annexe 3) Les relevés des toxicités hématologiques incluent les patients hospitalisés pour aplasie fébrile sans infection documentée.

Les hospitalisations pour pathologies cardio-vasculaires comportaient les motifs suivants : décompensation cardio-respiratoire avec œdème aiguë du poumon, trouble du rythme et pathologie thrombo-embolique avec, notamment, embolie pulmonaire, syndrome coronarien et accident vasculaire cérébral.

Concernant les hospitalisations pour pathologies infectieuses, elles comportaient les hospitalisations dont la cause principale figurant sur le dossier était une infection. Sont inclus les patients hospitalisés pour aplasie fébrile avec une infection documentée.

8 patients furent hospitalisés en première ligne avec comme motif une progression directe de la maladie : masse tumorale compressive, décision de soins palliatifs par échec des traitements d'immuno-chimiothérapie.

Tableau 20: Toxicités et hospitalisations selon les statuts fit ou unfit.

Evènements (> grade 3) et hospitalisations	1 ^{er} ligne				2 ^{eme} ligne				3 ^{eme} ligne			
	Total L1	fit	unfit	p	Total L2	fit	unfit	p	Total L3	fit	unfit	p
Tox cardio	16 (12%)	8 (6%)	8 (6%)	0.4685	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)	0,9416	1 (11%)	1 (11%)	0	na
Tox neuro	14 (10%)	3 (2%)	11 (8%)	0.0031	6 (12%)	3 (6%)	3 (6%)	0.4223	0	0	0	na
Tox infect	11 (8%)	2 (1%)	9 (7%)	0.0048	2 (4%)	0	2 (4%)	na	0	0	0	na
Tox hémato	58 (42%)	31 (22%)	27 (20%)	0.3143	16 (31%)	11 (21%)	5 (10%)	0,6828	3 (33%)	3 (33%)	0	na
Hospitalisations	61 (44%)	26 (19%)	35 (25%)	0.0008	26 (51%)	16 (31%)	10 (20%)	0.6293	9 (100%)	0	9 (100%)	na

Tableau 21: Toxicités et hospitalisations selon l'âge.

Evènements (> grade 3) et hospitalisations	1 ^{er} ligne				2 ^{eme} ligne				3 ^{eme} ligne			
	Total L1	≤80	>80	p	Total L2	≤80	>80	p	Total L3	≤80	>80	p
Tox cardio	16 (12%)	6 (5%)	10 (7%)	0.1781	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)	0.6498	0	0	0	na
Tox neuro	14 (10%)	4 (3%)	10 (7%)	0.0505	6 (12%)	2 (4%)	4 (8%)	0.2583	0	0	0	na
Tox infect	11 (8%)	8 (6%)	3 (2%)	0.1778	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	0.8870	0	0	0	na
Tox hemato	58 (42%)	34 (25%)	24 (17%)	0.2231	16 (31%)	9 (17%)	7 (14%)	0.8959	3 (33%)	3 (33%)	0	na
Hospitalisations	61(44%)	29(21%)	32(23%)	0.2924	26 (51%)	14 (27%)	12 (24%)	0,8772	9 (100%)	7 (78%)	2 (22%)	na

Tableau 22: Nombre d'hospitalisation au cours du traitement de première ligne.

nb hospi L1	total	70-80	>80	p	Fit	Unfit	p
0	76(55%)	43(31%)	33(24%)	0.0964	54(39%)	22(16%)	0.0115
1	46(33%)	20(14%)	26(19%)		20(15%)	26(19%)	
2	9(7%)	4(3%)	5(4%)		3(2%)	6(5%)	
3	5(4%)	5(4%)	0		3(2%)	2(2%)	
5	1(1%)	0	1(1%)		0	1(1%)	

Tableau 23: Nombre d'hospitalisation au cours du traitement de deuxième ligne.

nb hospi L2	total	70-80	>80	p	Fit	Unfit	p
0	25(49%)	14(27,5%)	11(21,5%)	0.4202	17(33%)	8(16%)	0.5608
1	21(41%)	10(19,5%)	11(21,5%)		12(24%)	9(17%)	
2	5(10%)	4(8%)	1(2%)		4(8%)	1(2%)	

Tableau 24: Nombre d'hospitalisation au cours du traitement de troisième ligne.

Hospi L3	total	70-80	>80	p	Fit	Unfit	p
0	11(55%)	10(50%)	1(5%)	0.3286	8(40%)	3(15%)	0.2360
1	7(35%)	6(30%)	1(5%)		7(35%)	0	
2	2(10%)	1(5%)	1(5%)		2(10%)	0	

Les tableaux 25 et 26 résument les différents motifs d'arrêt de traitement en fonction de chaque ligne thérapeutiques. Ces motifs sont une réponse complète, partielle, une maladie stable ou en progression mais également, un arrêt lié aux toxicités des traitements ou au décès du patient. En 1ère ligne de traitement, il y a eu 1 arrêt par souhait du patient, 2 pour poursuite prévue du protocole et 1 toujours en cours de traitement sorti des tableaux, soit un total de 133/137.

Tableau 25: Raisons de fin de traitement selon les statut fit ou unfit.

Raison de fin de traitement	Fin 1 ^{er} ligne N patients			Fin 2eme ligne N patients			Fin 3eme ligne N patients		
	Total L1	fit	unfit	Total L2	fit	unfit	Total L3	fit	unfit
Réponse complète	75 (56%)	43 (32%)	32 (24%)	12 (24%)	11(22%)	1(2%)	1(5%)	0	1(5)
Réponse partielle	15 (11%)	11 (8%)	4(3%)	1(2%)	1(2%)	0	0		
Maladie stable	2 (2%)	1(1%)	1(1%)	2(4%)	1(2%)	1(2%)	1(5%)	1(5%)	0
Progression	22(17%)	17(13%)	5(4%)	23(46%)	16(32%)	7(14%)	12(60%)	10(50%)	2(10%)
Toxicité	13(10%)	4(3%)	9(7%)	4(8%)	1(2%)	3(6%)	2(10%)	2(10%)	0
Décès	6 (4%)	3(2%)	3(2%)	8(16%)	2(4%)	6(12%)	4(20%)	4(20%)	0

Tableau 26: raison de fin de traitement selon l'âge

Raison de fin de traitement	Fin 1 ^{er} ligne N patients			Fin 2eme ligne N patients			Fin 3eme ligne N patients		
	Total L1	≤80	>80	Total L2	≤80	>80	Total L3	≤80	>80
Réponse complète	75 (56%)	39 (29%)	36(27%)	12(24%)	7(14%)	5(10%)	1(5%)	1(5%)	0
Réponse partielle	15 (11%)	8(6%)	7(5%)	1(2%)	1(2%)	0	0	0	0
Maladie stable	2 (2%)	1(1%)	1(1%)	2(4%)	1(2%)	1(2%)	1(5%)	0	1(5%)
Progression	22(17%)	14(11%)	8(6%)	23(46%)	16(32%)	7(14%)	12(60%)	11(55%)	1(5%)
Toxicité	13(10%)	5(4%)	8(6%)	4(8%)	1(2%)	3(6%)	2(10%)	2(10%)	0
Décès	6 (4%)	5(3%)	1(1%)	8(16%)	1(2%)	7(14%)	4(20%)	3(15%)	1(5%)

VI.3.3. Donnée de survie.

Le recueil des données et leur vérification ont permis d'établir les données de survie de notre cohorte (PFS/ OS) stratifiées selon les deux mêmes variables: le statut gériatrique et l'âge.

Dans le tableau 27, les données de qualités de réponse thérapeutique sont synthétisées. Seuls 120 dossiers ont pu être suivis avec 13 dossiers non exploitables par manque de données.

Tableau 27: Qualités de réponse

Réponse	Total	Fit	Unfit	p	70-80	>80	p
Répondeur (RC ou RP)	86 (72%)	51(43%)	35(29%)	0,8040	45(38%)	41(34%)	0,5197
Non répondeur	34(28%)	21(17%)	13(11%)		20(16%)	14(12%)	

Les données de survie sont regroupées selon le statut gériatrique dans le tableau 28. La courbe 19 représente la survie sans progression en fonction de l'évaluation du GerH7 selon le statut fit ou unfit. La courbe 20 représente la survie globale dans le temps à 50 mois selon le statut fit ou unfit. Les courbes ne sont pas statistiquement significatives.

Tableau 28: Données de survie selon le statut gériatrique.

données	total	fit	unfit	p
Réponse partielle	7	2 (29 %)	5 (71 %)	
Réponse complète	79	49 (62%)	30 (38%)	
Survie à 1 an	75.7%	79%	70%	
Survie à 3 ans	52%	54 %	47.5%	
Médiane survie	40 mois	48 mois	36 mois	0.3848
PFS 1 an	61.8%	59.6%	62%	
PFS 3 ans	47%	48.7%	44.3%	
Médiane PFS	24 mois	30 mois	20 mois	0.8774

Figure 19: Courbe de survie sans progression (PFS) selon l'évaluation gériatrique (groupe A=fit, groupe B=unfit)

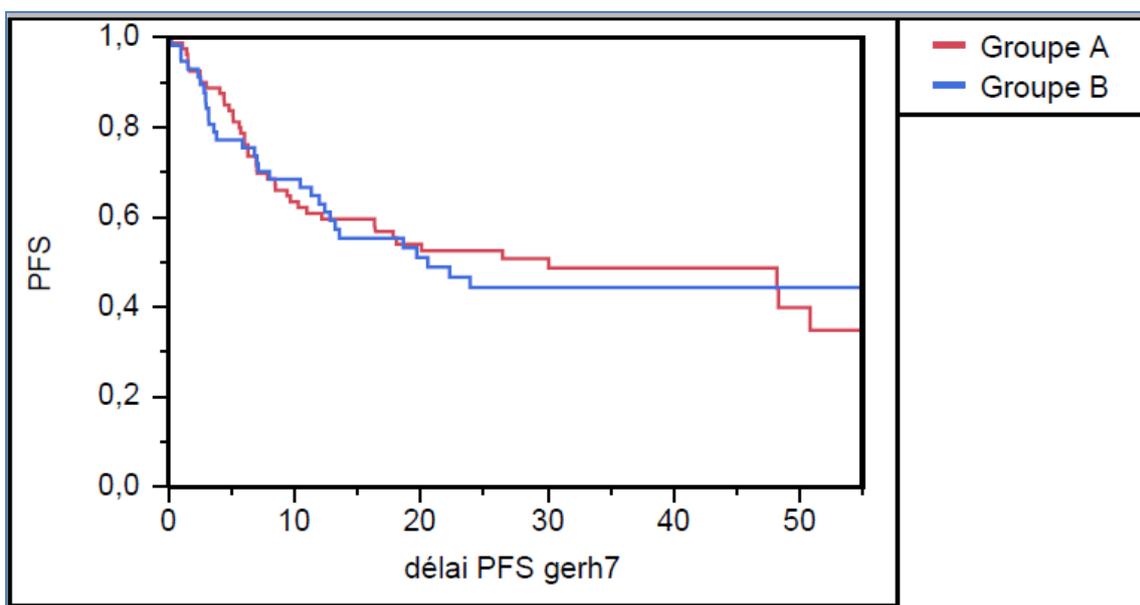
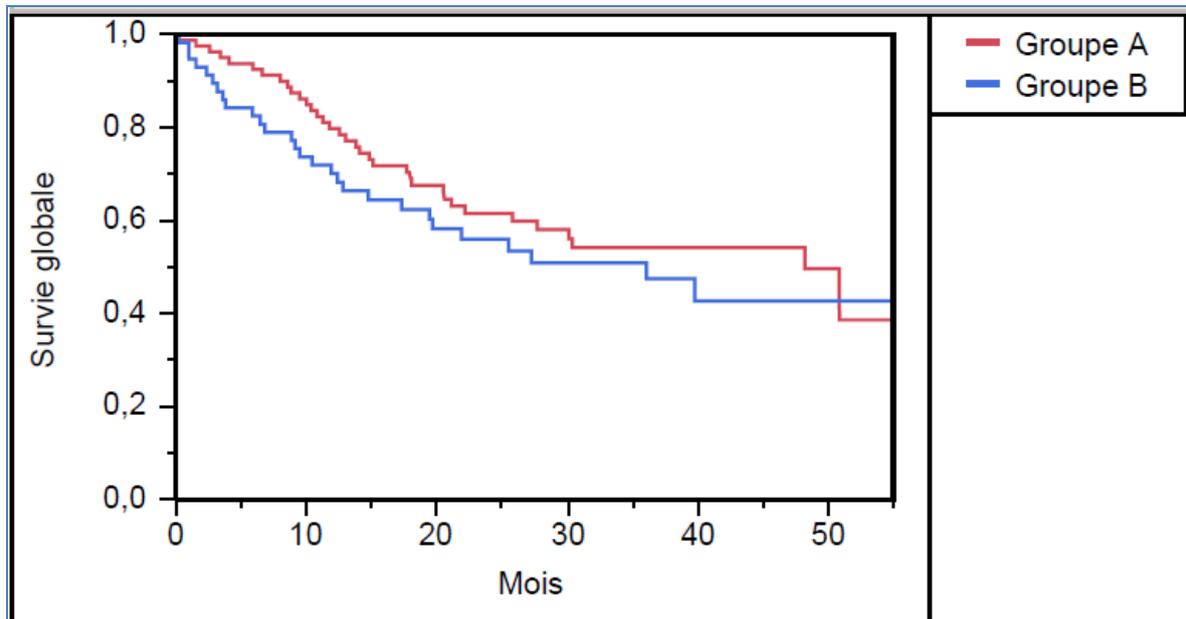


Figure 20: Courbe de survie globale (OS) selon l'évaluation gériatrique (groupe A=fit, groupe B=unfit)



Les données de survie sont regroupées selon l'âge dans le tableau 29. La courbe 21 représente la survie sans progression en fonction du temps à 50 mois selon l'âge. La courbe 22 représente la survie globale dans le temps à 50 mois selon l'âge. Ici, les courbes sont statistiquement significatives en médiane de survie ($p=0.0428$).

Tableau 29 : Données de survie selon l'âge

données	totale	≤80	>80	p
Réponse partielle	7	1 (14%)	6 (86%)	
Réponse complète	79	44 (56%)	35 (44%)	
Survie à 1 an	75.7%	76%	75%	
Survie à 3 ans	52%	59%	43%	
Médiane survie	40 mois	Non atteinte	26	0.0428
PFS 1 an	61.8%	62.5%	59%	
PFS 3 ans	47%	54.3%	37.8%	
Médiane PFS	24 mois	48 mois	18 mois	0.1774

Figure 21: Courbe de PFS en fonction du temps
(groupe rouge= >80ans, groupe bleu=<80ans)

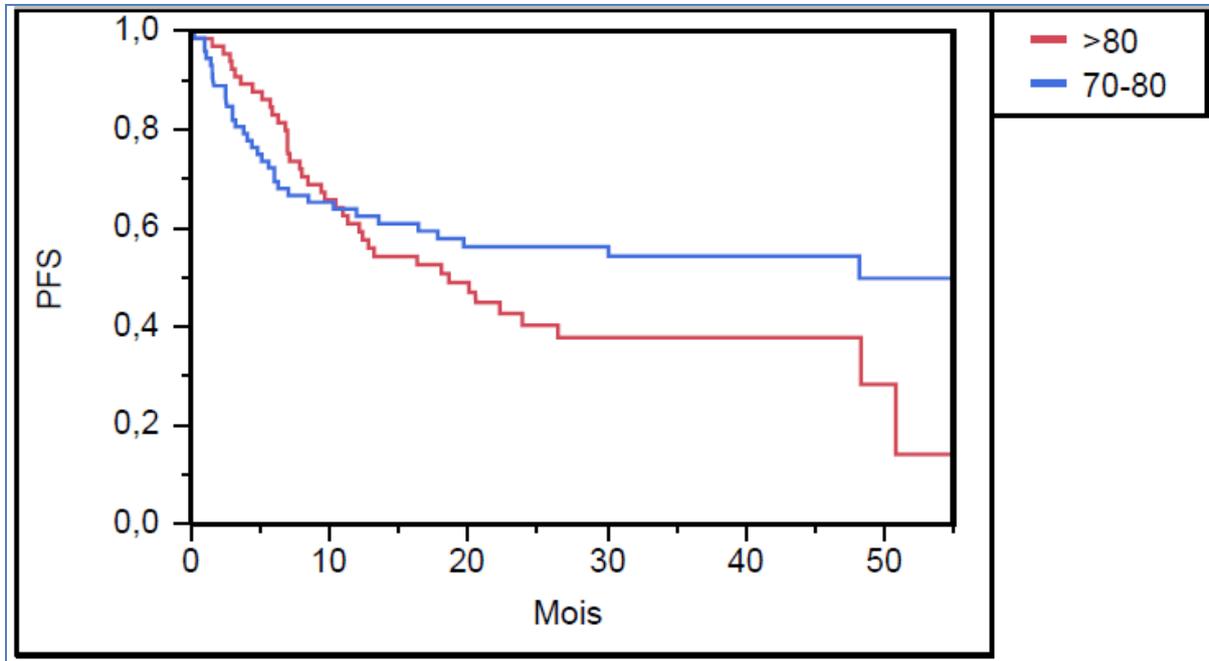
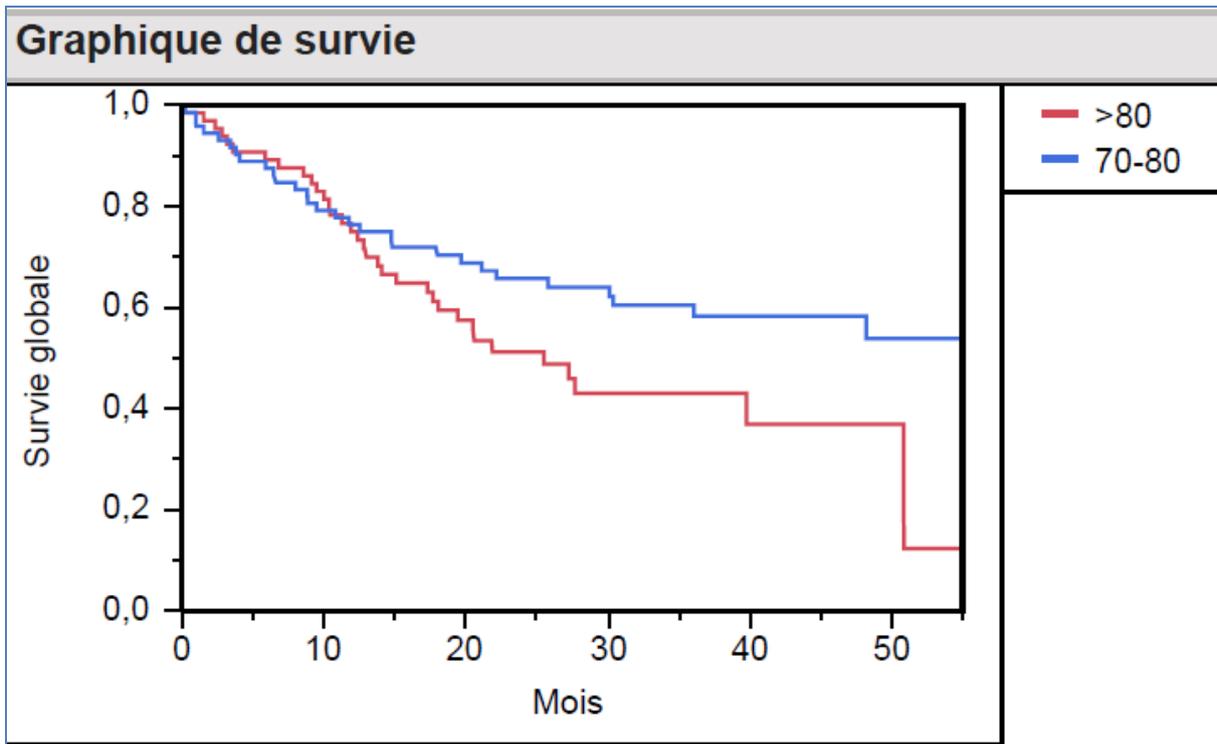


Figure 22: Courbe d'OS en fonction du temps
(groupe rouge= >80ans, groupe bleu=<80ans)



Enfin nous avons étudié de manière spécifique le devenir des patients traités par R-ZEM versus ceux traité par R mini-chop ou R-CHOP. Ces résultats sont non statistiquement significatifs.

Tableau 30: Réponse, PFS et OS selon le statut ZEM vs CHOP en ligne 1.

Survie ZEM vs CHOP	Population totale	ZEM	CHOP	p
Survie à 1 an	66.3 %	82 %	86.7 %	
Survie à 3 ans	57.4 %	54.5 %	69 %	
Médiane survie	51 mois	51 mois	Non atteinte	0.2705
PFS 1 an	66.3 %	54%	63.8%	
PFS 3 ans	57.4 %	54.3%	46%	
Médiane PFS	48 mois	22 mois	Non atteinte	0.1268

Figure 23: Courbe d'OS en fonction du temps
(groupe rouge= patients traités par R-CHOP, groupe bleu= patients traités par R-ZEM)

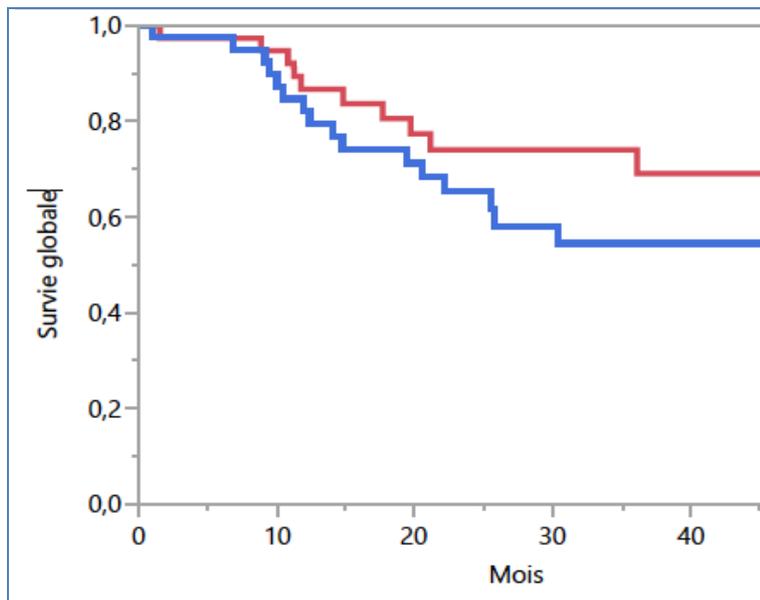
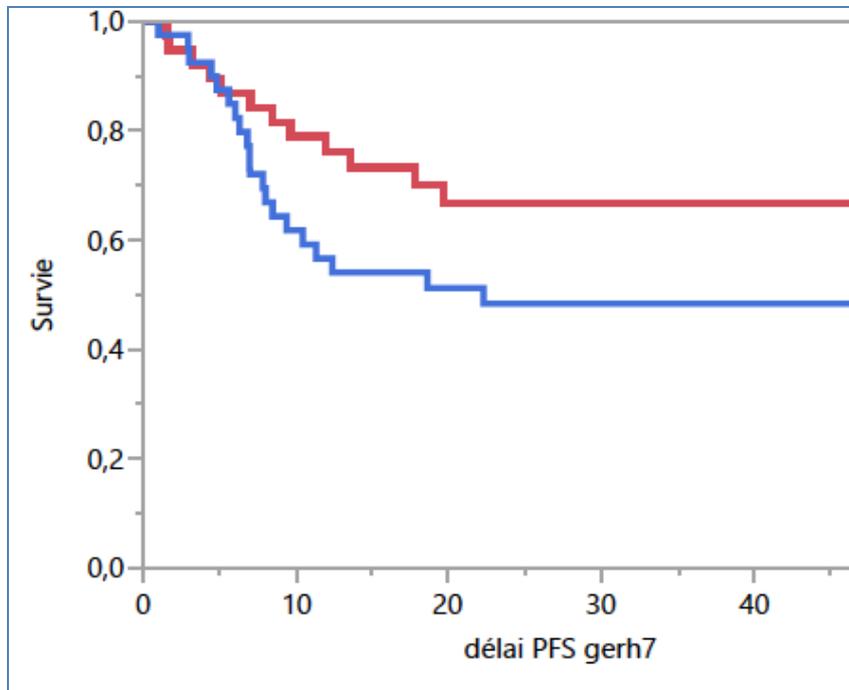


Figure 24: Courbe d'OS en fonction de l'évaluation gériatrique (groupe rouge= patients traités par R-CHOP, groupe bleu= patients traités par R-ZEM)



VI.4. Discussion.

VI.4.1. Présentation initiale.

Ce travail concerne une cohorte consécutive de plus de 130 patients ayant bénéficiés d'une prise en charge hématologique et d'un parcours de soins gériatrique : patient bénéficiant de la double expertise médicale. Avec un âge moyen de 80 ans et une proportion de plus de 47% de sujets âgés de plus de 80 ans, cette étude apporte des données en vie réelle d'une population âgée et non sélectionnée. Cette population correspond à une réalité plus générale dans ces pathologies car 30% des lymphomes agressifs surviennent après 70 ans [77-78]. Ces patients les plus âgés sont souvent exclus des essais institutionnels et encore plus des essais non académiques. L'obtention des données en vie réelle rend ce travail original. La cohorte était relativement bien équilibrée du point de vue du sex-ratio (0,98 proche de 1). Les données des relevés de l'INSERM sur la population française atteint d'un lymphome non hodgkinien retrouvent un sex-ratio de 1,2 mais la différence s'explique par le fait que notre population est plus âgée avec une proportion de femmes plus importante du fait de leur meilleure espérance de vie.

Pour l'analyse des données, nous avons décidé de comparer les résultats selon deux variables :

- L'âge : pour le point de vue de l'hématologue, avec un cut of à 80 ans. Les patients âgés

en hématologie sont ceux pour qui, ce type d'hémopathie lymphoïde, ne sont pas éligibles à un traitement intensif (65-70 ans). Il correspond donc à la borne basse d'inclusion de cette cohorte. A partir de 80 ans les patients sont considérés comme très âgés, à risque de complication. Pour de nombreux hématologues, cet âge est par lui-même un facteur de risque justifiant de considérer le patient comme fragile (unfit). Selon ce profil, la proportion des deux groupes est relativement équilibrée avec respectivement 72 et 65 patients.

- Le statut gériatrique : pour le point de vue du gériatre et selon leur statut fit et unfit (respectivement 80 et 57 patients). Pour cela, nous nous sommes basés selon l'outil GERH-7 validé dans les hémopathies malignes. Les patients dépistés fragiles bénéficient d'une prise en charge adaptée avec évaluation gériatrique médicale complémentaire et construction du plan de soins. Les intervenants quasi systématiquement complémentaires sont les assistantes sociales, la diététicienne et les psychologues. La coordination est effectuée par l'infirmière dédiée d'hémato-gériatrie. Une réévaluation a lieu à chaque venue en hôpital de jour ou en hospitalisation conventionnelle par l'infirmière dédiée. Cette dernière est amenée à solliciter les médecins pour ces réévaluations si nécessaires. De manière complémentaire les patients pour lesquels des fragilités critiques et urgentes justifient des mesures immédiates, un suivi téléphonique avait lieu, correspondant à un case management pro actif.

Au moment de la prise en charge initiale, plusieurs éléments étaient mis en évidence. De manière cohérente les patients les plus fragiles étaient ceux qui avaient le performance status le plus altéré, avec une différence statistiquement significative ($p < 0,001$). Ainsi une convergence semble exister pour ce type d'hémopathie dans le service d'hématologie clinique du CHU de Limoges entre le jugement clinique de l'état général du patient par l'hématologue au travers de son performance status et le dépistage gériatrique. De tels résultats ont déjà été rapportés dans d'autres travaux [79]. Cela ne remet nullement en question la pertinence du dépistage gériatrique dont l'objectif est de déterminer l'état de santé réel des patients et d'apporter les réponses aux problématiques identifiées. De manière complémentaire une différence significative était observée dans les scores IPI et MIPI. Les patients les plus fragiles ont les scores les plus élevés. Ceci n'était pas lié à une maladie plus avancée (aucune différence entre les deux groupes selon la classification de Ann Arbore, ni les valeurs biologique LDH, hémoglobine et créatinine) mais bien à l'état général.

Comparé selon la tranche d'âge et le cut of 80 ans, aucune différence significative dans le mode de présentation n'est retrouvée. Ainsi les patients les plus âgés n'ont pas une pathologie plus grave lors de la prise en charge ni un état général significativement plus

altéré que les plus jeunes. Il existe une homogénéité de présentation entre ces deux tranches importantes pour l'analyse des complications et des données de survie.

Nous avons aussi déterminé les comorbidités à la prise en charge comprenant :

- Les pathologies cardio-vasculaires : près de 40% des patients présentent des pathologies cardio-circulatoires pouvant être qualifiées de courantes comme l'hypertension artérielle et l'insuffisance veineuse. Nous nous sommes attachés à ne garder que les pathologies en rapport avec des troubles du rythme nécessitant des traitements anticoagulants, des événements ischémiques comme les syndromes coronariens, les embolies pulmonaires, les cardiopathies ischémiques ou hémorragiques comme les accidents vasculaires cérébraux. Les insuffisances cardiaques quelque soit l'étiologie semblaient également pertinentes aux vues des risques toxiques des principales chimiothérapies comme les antracyclines.
- Les comorbidités par second cancer ne sont pas rares dans notre cohorte (prévalence à 23%), il s'agit essentiellement de néoplasies de prostate en cours de traitement ou ayant bénéficié d'une prostatectomie avec plus ou moins radiothérapie. Chez les femmes se sont les néoplasies mammaires, utérines et ovariennes qui sont principalement présentes, ainsi que les tumeurs cutanées (surtout basocellulaire /mélanome) et digestives. Dans la population générale, le cancer de la prostate a une prévalence de 25% chez les hommes de plus de 75 ans. Concernant les cancers tous types confondus, les prévalences sont respectivement de 31 et 34% des hommes et des femmes de plus de 75 ans [80].
- Les pathologies diabétiques avec leur complication grave portaient sur des patients insulino-dépendants ou non. Le taux de sujets diabétiques inclus dans la cohorte (17%) était représentatif de la population générale. Pour le diabète: 19,7 % des hommes âgés de 75-79 ans et de 14,2 % des femmes de 75-79 ans seraient atteints de diabète [81]. Nous retrouvons de manière significative une proportion plus grande de patients unfitness (12%) que de patients fitness (5%) atteints de cette pathologie.
- Les pathologies neurologiques et psychiatriques : notre cohorte comportait des patients suivis pour des polyneuropathies sensitivo-motrices pour la plupart, le reste de la population étant représenté par des pathologies d'orientation psychiatrique de type syndrome anxio-dépressif.
- Les pathologies fonctionnelles respiratoires, surtout témoin de broncho-pneumopathies obstructives post tabagique ou non et en moindre mesure d'asthme ou de syndrome d'apnée du sommeil.

- Les insuffisances rénales chroniques étaient multifactorielles chez des patients âgés poly pathologiques.

A partir du recueil de données concernant les comorbidités, nous pouvons établir le fait que les patients les plus fragiles ne présentent pas de comorbidités significativement plus importantes que les patients « fit ». Dans l'analyse des données concernant les complications post-traitement et la survie, la prévalence des comorbidités au diagnostic initial ne pourra pas être considéré comme une explication de différence significative.

Concernant la polymédication, nous pouvons remarquer logiquement un inversement proportionnel entre le nombre de médicament et le statut fit/unfit. En effet, il existe une plus grande proportion de polymédication de plus de 10 médicaments dans la cohorte unfit (12,28%) vs (3,75%) alors que nous trouvons 17,5% de fit contre 8,77 de unfit avec moins de 3 médicaments. La polymédication est à la fois témoin de comorbidités et facteurs de risque de complications comme décrits plus haut.

VI.4.2. Thérapeutiques administrées.

Dans la littérature, le traitement de référence reste 6 cures de R-CHOP puisqu'il n'existe pas de différence de réponse au CHOP avant et après 70 ans. Néanmoins, il existe un excès de mortalité des pleines doses de chimiothérapie après 70 ans pour lequel des doses réduites par R-miniCHOP ont permis la limitation de la toxicité au profit de la rémission complète [69]. Une autre analyse sur le terrain de patients âgés atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules a confirmé que 23% des patients ne recevaient pas de traitement. La survie globale était plus élevée chez les patients recevant R1chemo et R-mono par rapport à la chimiothérapie seule et à l'absence de traitement . Des durées sous-optimales de traitement à visée curative (moins de six cycles) étaient associées à des résultats plus médiocres [81]. Dans la cohorte étudiée, 58% des patients avaient des anthracyclines soit plus de la moitié comme selon les recommandations avec un plus fort pourcentage pour les patients classés fit (32% contre 26% des unfits). Cette proportion est identiques selon les sejets ≤ à 80 ans vs > à 80ans.

Dans ces proportions il y avait 29% de traitement par ZEM soit un traitement à dose diminuée dans le cadre d'une limitation des toxicités comme observé dans les études déjà publiées [82] avec, naturellement une préférence de ces traitements pour les patients unfits (18%) vs fits (11%) dans les mêmes proportions entre groupes d'âges différents. Cette forme thérapeutique permet par une prise orale du traitement, d'économiser le capitale veineux de nos patients les plus fragiles avec également l'épargne de la mise en place d'une voie centrale (traitement concomitant par MABTHERA® s'administrant en sous cutanée).

Les corticoïdes étaient présents dans l'arsenal thérapeutique chez 81% des patients: de manière préférentielle chez les fits (44% versus 37%).

Dans la littérature, il n'a pas été mis en évidence la supériorité du Rituximab (MABTHERA®) en traitement de maintenance mais les résultats de l'étude de phase III REMARC du groupe français LYSA semble montrer un bénéfice à un traitement d'entretien par Lenalidomide avec un Hazard Ratio (HR) à 0.71 (95% IC, de 0.54 à 0.92; $p = .014$) et une PFS à 2 ans de 80% avec Lenalidomide vs 75% dans le groupe placebo [71].

La quasi-totalité des patients de notre cohorte ont reçu du Rituximab (98%), les seuls patients non traités étant les patients dont l'immunophénotypage du lymphome était CD20 négatifs.

Concernant, la chimiothérapie par VP16-HOLOXAN (9% des patients) mise en place en cas de contre-indication aux anthracyclines chez les patients ayant une insuffisance cardiaque. (principale facteur de risque de toxicité cardiaque étant un âge > 70 ans), nous pouvons constater dans notre étude une proportion équivalente de patients bénéficiant de ce traitement entre les patients Fit et unfit et une proportion plus grande chez les plus de 80 ans (7% contre 2%).

Pour finir, les patients traités par Bendamustine et ARACYTINE représentaient respectivement 6% et 20% des traitements concernant les lymphomes du manteau avec une majorité de patients fits.

VI.4.3. Complications.

L'évaluation des complications lors de la première ligne de traitement fut étudiée selon les deux critères suivants : L'âge et le statut gériatrique.

L'âge n'apparaît pas comme un facteur de risque indépendant d'hospitalisation ou de toxicité significative. Aucune différence statistiquement significative ne fut mise en évidence entre les deux groupes et les patients : les plus de 80 ans n'ont pas présenté plus de complications. Ces résultats sont cohérents à l'homogénéité de présentation initiale.

Selon le statut gériatrique, des différences furent mises en évidence: les patients fragiles ont été plus significativement hospitalisés et ont présenté plus de toxicités. Ces hospitalisations sont liées à une plus faible réserve fonctionnelle faisant apparaître une dégradation importante de l'autonomie et de l'état de santé global lors de complications ou pathologies intercurrentes. Ainsi, un évènement similaire est une source de morbidité plus importante pour un patient unfit que pour un patient plus robuste.

Les toxicités hématologiques sont retrouvées dans 40% des cas mais ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes. Il faut noter qu'un taux de complication important confirme la nécessité d'une prescription de facteurs de croissance et une

surveillance biologique très régulière de ces patients.

Les toxicités non hématologiques sont significativement plus importantes chez les patients fragiles à la fois pour des événements neurologiques et infectieux. Alors que les deux populations sont initialement homogènes dans la description des toxicités, c'est la faible réserve fonctionnelle de ces patients qui explique ces événements plus importants et probablement l'usage de la corticothérapie dans les protocoles de chimiothérapie.

Dans un travail produit sur des myélomes pris en charge au CHU de Limoges en première ligne de traitement selon les mêmes modalités de dépistage et soins gériatriques, il fut démontré de manière similaire que les patients unfités présentaient plus de toxicités et d'hospitalisations que les patients fités. [83].

Dans la littérature, les recommandations ont été établies pour la prévention des toxicités dans cette population [84]. L'analyse des travaux s'intéressent aux complications post thérapeutique dans cette tranche d'âge retrouvant des données similaires [85]

L'analyse des données de deuxième et troisième ligne de traitement n'a pas fait apparaître d'éléments significativement différents entre les différents sous-groupes. Il est cependant notable que les complications sont nombreuses et les hospitalisations concernent 50 % des patients en deuxième ligne et la totalité des patients en troisième ligne. Ainsi, la non réponse à la première ligne de traitement dans cette population gériatrique est un facteur de morbi-mortalité : probable faible réponse thérapeutique aux lignes ultérieures et fardeau induit par les traitements importants.

VI.4.4. Réponse thérapeutique.

De manière cohérente aux données de la littérature [86], dans ces pathologies agressives, environ 40% des patients n'atteignent pas la deuxième ligne de traitement.

L'analyse des données de fin de traitement fait apparaître plus de réponse complète en première ligne pour les patients fités versus les patients les plus fragiles. A contrario, il n'y a pas de différence entre les plus et les moins de 80 ans en terme de qualité de la réponse.

10 % des patients en première ligne n'ont pas pu poursuivre le protocole du fait de toxicité inacceptable dans cette population gériatrique.

Concernant les données de survie :

Il n'est pas retrouvé de différence statistiquement significative dans le devenir (PFS et OS) des patients unfit et fit. Ces données peuvent surprendre et sont différentes de celles parfois rapportées dans la littérature [87] [88]. En effet, il est souvent montré que les patients les moins robustes ont la survie la plus faible et que l'ECOG altéré et les scores de comorbidités

élevés sont des facteurs pronostics indépendamment péjoratifs. Cependant notre population gériatrique prise en charge au CHU de Limoges bénéficie d'un plan de soins et d'un management hémato – geratrique. L'évaluation gériatrique est le point de départ d'une prise en charge personnalisée des patients les plus fragiles visant à compenser ces facteurs de morbi-mortalité. Le suivi pro actif des malades par les infirmières transversales au travers du numéro vert et du case management en est un exemple. Ces dispositifs sont un outil de décroisement entre la ville et l'hôpital concourant à harmoniser les acteurs de santé gravitant autour d'un même patient. Les actions correctrices sociales, infirmières et médicales mises en place pour le retour à domicile sont évaluées régulièrement et leur pertinence remise en question à chaque évènement intercurrent. Par ailleurs, une coopération est en place depuis plusieurs années entre les services d'hématologie et de gériatrie pour la prise en charge en hospitalisation de manière spécifique des patients d'hématologie requérants. Ainsi, le service de gériatrie apporte à ces patients une double expertise: connaissance des complications spécifiques des traitements des hémopathies malignes et savoir-faire pour une reprise rapide d'autonomie et un parcours de soins hospitaliers pertinent.

Ces données de survie similaire n'empêchent pas un fardeau plus important du parcours de soins de ces patients les plus fragiles. Comme montré précédemment, ils présentent plus de complications et hospitalisations pendant la période de chimiothérapie. C'est la qualité de la gestion de ces évènements qui permet d'estomper ces différences.

L'analyse des données de survie en fonction de l'âge met en évidence des résultats statistiquement significativement différents. Les patients de plus de 80 ans ont une OS une PFS, à un degré moindre, significativement plus mauvaise que les patients les plus jeunes. Une des explications vient des choix thérapeutiques. Lorsque l'on regarde les traitements proposés dans cette population, il s'agit principalement de protocole R-ZEM. Il faut le comparer à la référence R-CHOP/R-miniCHOP. Les courbes de survie à 40 mois sont défavorables au bras R-ZEM. Ainsi il est probable que ces patients furent sous-traités par cette molécule. Cependant ce traitement ZEM trouve un intérêt par sa facilité d'administration, son caractère moins toxique mais le manque d'uniformisation des doses intensité grève ses qualités.

VI.4.5. Limites

Il s'agit d'abord d'une exploitation de données de manière rétrospective avec les limites connues. Nous nous sommes attachés à être les plus précis possible dans l'exploitation des bases de données et une double recherche des évènements intercurrent fut menée. Le nombre de patients inclus a permis l'obtention de données statistiquement significatives mais des analyses de sous-groupes n'ont pas été possible compte tenu d'échantillon devenant trop faibles.

D'un point de vue hématologique, la cohorte n'est pas parfaitement homogène. En effet, pour obtenir un nombre de patients suffisants, nous avons inclus plusieurs types d'hémopathies lymphoïdes. Nous nous sommes attachés à ne conserver des lymphomes du manteau agressifs mais les référentiels thérapeutiques ne sont pas les mêmes et notamment, au grand âge par rapport aux lymphomes B diffus à grandes cellules.

Nous avons pu mettre en évidence des données intéressantes concernant la survie des différents sous-groupes mais nous n'avons pas pondéré cette survie à la qualité de vie et l'autonomie. Pourtant ces données sont fondamentales en gériatrie. Plus que n'importe quelle tranche d'âge, « le prix » de la rémission et l'autonomie fonctionnelle restante, base de la qualité de vie, doivent être étudié. Cela est lié à un manque de temps, des données étant collectées et pouvant être analysées en vue d'une diffusion éventuelle de ce travail.

Rares furent les patients inclus dans un protocole de recherche clinique dans cette période pour deux raisons : la manque de protocoles ouverts dès ces pathologies, la cette tranche d'âge et le faible nombre de molécules innovantes disponibles ces années-là.

Conclusion

Nous avons étudié une cohorte de 137 patients suivis au CHU de Limoges pour un lymphome agressif et présentant un âge supérieur ou égale à 75 ans. Cette population était suivie sur le plan hématologique avec mise en place d'un traitement curatif au sein du service d'hématologie du CHU de Limoges. Il s'y ajoutait un suivi gériatrique permettant une prise en charge adaptée des fragilités des patients. L'évaluation gériatrique faisant partie des bonnes pratiques, ces données recueillies en vie réelle sur une population très âgée constitue un travail original. Il est le fruit d'une étroite collaboration entre les services d'hématologie et de gériatrie.

Dans notre étude, les patients étaient homogènes sur le plan des comorbidités que ce soit pour les groupes gériatriques fit ou unfit, on constate que les patients les plus polymédiqués étaient les patients les plus fragiles.

Les patients repérés fragiles avaient plus de complications au cours du traitement avec notamment plus d'hospitalisations et plus de toxicités neurologiques et infectieuses (statistiquement significatives).

Malgré un état de fragilité rendant les patients unfit de façon logiquement plus sujets aux complications et hospitalisations (ce que nous constatons dans notre étude), nous pouvons conclure que leur devenir est proche voire quasiment identique à celui des patients robustes, grâce à une prise en charge adaptée à leur situation. L'évaluation gériatrique avait donc eu un impact réel pour ces patients.

Pour ce qui est du critère d'âge, les patients les plus âgés avaient un OS et une PFS statistiquement plus mauvaises que les patients plus jeunes, les patients âgés ayant reçu préférentiellement un traitement de type R-ZEM ayant un effet probable de sous traitement.

L'espoir de molécules innovantes, la prise per os de certaines drogues va modifier la pratique clinique avec une prise en charge de plus en plus ambulatoire via des activités d'hospitalisation de jours. Ainsi l'organisation ville-hôpital continue à se structurer pour un meilleur parcours de soins à la fois hématologique et gériatriques. Avec une meilleure appréhension des comorbidités et complications possibles. Les partenariats entre gériatres, hématologues et médecins généralistes associés à un suivi proactif longitudinal sont les facteurs clés de l'organisation des parcours de soins.

Références bibliographiques

- [1] S. Boarini, Pourquoi la personne âgée n'est-elle pas une personne ?, *Éthique & Santé*, Volume 13, Issue 2, Pages 60-64, June 2016.
- [2] OMS: Vieillissement et qualité de la vie
http://www.who.int/ageing/about/ageing_life_course/fr/.
- [3] M.Gorman, Development and the rights of older people. «In: Randel J, et al., Eds. The ageing and development report: poverty, independence and the world's older people.» London, Earthscan Publications Ltd., 1999:3-21.
- [4] PO.Lang, Le processus de fragilité : que comprendre de la physiopathologie? *Neurologie Psychiatrie Geriatrie*, 13:28-34, 2013.
- [5] J.Aquino, Le vieillissement : d'un modèle « défectologique » à un modèle « ontogénique ». *Gérontologie et société*, vol. 30 / 123,(4), 13-29. doi:10.3917/gs. 123.0013, 2007.
- [6] World Economic and Social Survey 2007: development in an ageing world. New York: United Nations Department of Social and Economic Affairs; 2007 (Report No. E/2007/50/Rev.1 ST/ESA/314; http://www.un.org/en/development/desa/policy/wess/wess_archive/2007wess.pdf, accessed 4 June 2015).
- [7] De.Bloom, 7 billion and counting. *Science*. 2011 Jul 29.
- [8] V. Bellamy et C. Beaumel, division Enquêtes et études démographiques, Insee. INSEE N°1630 paru le 17/01/2017.
- [9] R. Roussel, « Personnes âgées dépendantes : les dépenses de prise en charge pourraient doubler en part de PIB d'ici à 2060 », *Études et Résultats*, n°1032, Drees, octobre 2017.
- [10] Y. Rolland, La fragilité de la personne âgée : un consensus bref de la Société française de gériatrie et gérontologie, *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement* Volume 9, numéro 4, Décembre 2011.
- [11] JP. Bouchon 1 + 2 + 3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie ? *Rev Prat* 1984; 34:888-92.
- [12] A.Clegg, J.Young, S.Illiffe, M.Olde Rikkert, K. Rockwood, Frailty in elderly people, *Lancet* 2013; 381: 752–62.
- [13] L JM. Ferrucci, , C. Cavazzini, The frailty syndrome: A critical issue in geriatric oncology, *Crit Rev Oncol Hematol* 46:127-137, 2003.

- [14] B. Korc-Grodzicki¹, H.M. Holmes, A.Shahrokni, Geriatric assessment for oncologists
Cancer, Biol Med 2015;12:261-274.
- [15] L.Z. Rubenstein, K.R. Josephson, G.D. Wieland, P.A. English, J.A. Sayre, R.L. Kane
,Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial, N Engl J Med, 311
(1984), pp. 1664-1670.
- [16] P. Le, L'évaluation gériatrique standardisée : intérêt et modalités, médecine
thérapeutique Volume 10, numéro 4, Juillet-Août 2004 malignancies La Revue de
médecine interne 33S (2012) A24–A27.
- [17] P. Chaibi, N.Mitha, Geriatric assesement for elderly patients with heamatological
malignancies, la Revus de medecine interne 33S (2012) A24-A27.
- [18] C. Bouilly, M. Piccoli, V. Cristancho-Lacroix. Dépendance: Autonomie et dépendance
évaluation et prévention ,Gérontologie Préventive (3e édition), 2016, Pages 206-227.
- [19] S.Katz, AB. Ford, RW. Moskowitz, BA .Jackson MW. Jaffe, Studies of illness in the
aged. The Index of Adl: a standardized measure of biological and psychosocial function.
JAMA 1963;185:914–9.
- [20] M. Extermann, A. Hurria, Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With
Cancer. J Clin Oncol 25:1824-1831, 2007.
- [21] MP. Lawton, EM. Brody, Assessment of older people: self-maintening and ins-
trumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179-86.
- [22] P. Barberger-Gateau, C.Fabrigoule, I.Rouch, L.etenneur, JF.Dartigues, Neurop-
sychological correlates of self-reported performance in instrumental activities of daily
living and prediction of dementia. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 1999;54B:293-303.
- [23] L. Aguilova, H. Sauzéon, É. Balland, C. Consel, B. N’Kaoua, Grille AGGIR et aide à la
spécification des besoins des personnes âgées en perte d'autonomie, Revue
Neurologique, Volume 170, Issue 3, March 2014, Pages 216-221.
- [24] M. Ghosn, N. Nassani, S. Ghanem, T. IbrahimPhysical Performance Test and
Karnofsky Performance Status are unable to identify elderly cancer patients requiring a
Comprehensive Geriatric Assessment.European Geriatric Medicine, Volume 6, Issue 5,
October 2015, Pages 427-432.
- [25] L. Balducci, C. Beghe. The application of the principles of geriatrics to the management
of the older person with cancer. Crit Rev Oncol Hematol, 35 (2000), pp. 147-154.
- [26] M.Extermann, A. Hurria, Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With
Cancer. J Clin Oncol 25:1824-1831, 2007.

- [27] M. Extermann , H. Chen , AB. Cantor , et al. Predictors of tolerance of chemotherapy in older cancer patients: a prospective pilot study. Eur J Cancer 2002;38:1466–73.
- [28] C. Ricard, B. Thélot, plusieurs centaines de milliers de chutes chez les personnes âgées chaque année en France, Institut de veille sanitaire, Numéro thématique. Epidémiologie et prévention des chutes chez les personnes âgées. BEH 2007 ; (37-38) : 322-4.
- [29] B. Thélot ,L. Lasbeur, G. Pédrono, La surveillance épidémiologique des chutes chez les personnes âgées. Bull Epidémiol Hebd. 2017;(16-17):328-35. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/16-17/2017_16-17_5.html.
- [30] G. Pédrono ,M. Bouilly, B. Thélot, Enquête permanente sur les accidents de la vie courante (EPAC). Résultats 2010 en France métropolitaine. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2016. 100 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12831.
- [31] Référentiel concernant l'évaluation du risque de chutes chez le sujet âgé autonome et sa prévention HAS 2012 <https://www.has-sante.fr/.../referentiel-concernant-l-evaluation-du-risque-dechutes>.
- [32] M.Harboun, épidémiologie des comorbidités chez les personnes âgées , NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie, volume 7, issue 37, February 2007, Page 11-13.
- [33] M. Harboun Évaluation, complications et prévention des comorbidités du sujet âgé NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, Volume 7, Issue 37, February 2007, Pages 7-10 Gériatrie, Volume 7, Issue 37, February 2007, Pages 11-13 M. Harboun.
- [34] ME. Charlson ,P. Pompei and al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation. J Chron Dis 1987 ; 40 : 373-83.
- [35] V. de Groot, H. Beckerman, and Al. How to measure comorbidity: a critical review of available methods Journal of Clinical Epidemiology, Volume 56, Issue 3, March 2003, Pages 221-229.
- [36] M. Monégat et Al .La polymédication : définitions, mesures et enjeux Revue de la littérature et tests de mesure. Irdes n° 204 - décembre 2014.
- [37] A.-L. Fauchais, I. Ploquin, K. Ly, K. Rhaïem, E. Vidal .Iatrogénie chez le sujet âgé de plus de 75 ans dans un service de posturgences. Étude prospective de cohorte avec suivi à six mois .La Revue de Médecine Interne, Volume 27, Issue 5, May 2006, Pages 375-381.
- [38] RN. Varma Risk for drug-induced malnutrition is unchecked in elderly patients in nursing homes. J Am Diet Assoc 1994;94:192–4.

- [39] Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES).
- [40] WD. Dewys ,C. Begg ,PT. Lavin et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980;68:491–7.
- [41] S. Nikola Mutschler, C. Scholz, W.P.Thomas Friedl, and Al Prognostic Impact of Weight Change during Adjuvant Chemotherapy in Patients with High-Risk Early Breast Cancer – Results from the ADEBAR Study *Clinical Breast Cancer* 31 January 2018.
- [42] M.Rainfray, how to care for elderly patients with cognitive impairment ?, *Cancer/radiothérapie* 19 (2015) 386-390.
- [43] S. Pautex, G. Gold, J.P. Michel , Les patients atteints de démence sévère : Quand, pourquoi et comment décèdent-t-ils ? *InfoKara* 2003/4 (Vol. 18)
- [44] Conseil national des politiques de lutte contre la pauvreté et l'exclusion sociale (CNLE)
- [45] TE. Seeman , LF.Berkman , F.Kohout et al. Intercommunity variations in the association between social ties and mortality in the elderly: A comparative analysis of three communities. *Ann Epidemiol* 3:325-335, 1993
- [46] DB. Reuben , LV. Rubenstein , SH. Hirsch and al. Value of functional status as a predictor of mortality: Results of a prospective study. *Am J Med* 93:663- 669, 1992
- [47] M. Harboun ,J. Ankri Comorbidity indexes : review of literature and application to the elderly population. *Rev Epidemiol Sante Pub* ; 49 : 287-298.
- [46] L. Balducci ,G. Yates General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncol NCCN* 2000;14:221–7.
- [49] M. Extermann ,M. Aapro ,R. Bernabei And al. Task force on CGA of the International society of geriatric oncology. 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 Hematol* 2005;55:241–52.
- [50] L. Fratino D. Serraino G. LaConca and al. Is the comprehensive geriatric assessment (CGA) more useful than performance status (PS) to evaluate the treatment choice in the elderly patients (EP) with haematological malignancies (HM)? In: XV Riunione Nazionale di Oncologia Sperimentale e Clinica. Cagliari. *Tumori*, vol. 83 (suppl. 1), 1997.
- [51] E. Liuu, P. Caillet, H. Curé, N. Anfasi, sous l'égide de la Société francophone d'oncogériatrie (SoFOG), évaluation gériatrique en oncologie : pour quels patiente ?, *la Revue de Médecine Interne*, Volume 37, Issue 7, July 2016, Pages 480-488.

- [52] L. Decoster ,K. Van Puyvelde and al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol* 2015;26:288–300.
- [53] M. Extermann , M. Aapro , R. Bernabei, 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 Hematol* 2005;55:241–52.
- [54]P. Chaïbi, N. Mitha, Évaluation gériatrique pour les patients âgés atteints d'hémopathies malignes *La Revue de Médecine Interne*, Volume 33, Supplement 2, December 2012, Pages a24-a27
- [55]J.B. FARGEAS Validation d'un test de dépistage gériatrique abrégé adapté à des patients de plus de 70 ans atteints d'hémopathie maligne. thèse obtention du diplôme d'état de docteur en medecine, Limoges.
- [56] J. Overcash et al. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a prescreen: Scoring and interpretation *Crit.Rev. Oncolo. Hemato.* 59 (2006) 205–210
- [57] CA. Bellera, M. Rainfray , S. Mathoulin-Pélissier et al., Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012;23(8):2166–72.
- [58] F. Binder-Foucard, A. Belot , and Al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.
- [59] A. Monnereau , L. Remontet , And AL. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012.Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 88 p.
- [60] L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classification des tumeurs du tissu lymphoïde et du tissu hématopoïétique 2016.
- [61] Muchtar et al. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. *Bone Marrow Transplant.* 2016.
- [62] C. Hamonet, « Ehlers-D(3)Classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes matures .hématologie Lymphomes N° 335 - mars 2017 J. BRUNEAU1, D. CANIONI1, T. MOLINA1.
- [63] A. Monnereau, A. Danzon, P. Delafosse And Al . Lymphomes malins non-Hodgkiniens 2008.

- [64] Source : Prévalence des cancers en 2008 Traitement : INCa - lesdonnees.ecancer. fr – 2016.
- [65] Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus en 2008 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Boulogne-Billancourt, juillet 2014.
- [66] N. Mounier, C. Roux, Lymphomes non hodgkiniens du sujet âgé La Revue de Médecine Interne, Volume 33, Supplement 2, December 2012, Pages a15-a17
- [67] C. Nabhan, S.M. Smith, I. Helenowski, E. Ramsdale, B. Parsons, A.M. Evens Analysis of very elderly (≥ 80 years) non-Hodgkin lymphoma: impact of functional status and comorbidities on outcome Br J Haematol, 156 (2012), pp. 196-204.
- [68] M. Pfreundschuh , CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group, Lancet Oncol. 2006 May;7(5):379-91).
- [69] F. Peyrade , Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial, Lancet Oncol. 2011 May;12(5):460-8.
- [70] V. SAFAR, Prophylaxie neuro-méningée dans le lymphome B diffus à grandes cellules : quand et comment ?, Horizons Hémato // Juillet / Août / Septembre 2015 // Volume 05 // Numéro 03.
- [71] C. Thieblemont, H. Tilly, M. Gomes da Silva, and al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and pred-nisone. J Clin Oncol 2017 [JCO2017726984].
- [72] B. Coiffier et al., CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma, NEJM 2012, 346 :235-42.
- [73] <http://www.chu-limoges.fr/medecine-geriatrique.html>.
- [74] A. Tchalla, Médecine d'Urgence de la Personne Âgée (MUPA) : Bilan des 9 Mois d'Activité . XIème Journée Départementale de la Gériatrie, 2015.
- [75] G. Freyer, C. Falandry, Oncogériatrie : une discipline émergente La Revue de Médecine Interne, Volume 34, Issue 10, October 2013, Pages 589-590 .
- [76] <https://hemato.chu-limoges.fr/hematolim/UCOG-HeLim/Accueil-UCOG-Helim>

- [77] LM. Morton, SS. Wang, SS. Devesa and Al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006; 107: 265–76.
- [78] F. D'Amore, H. Brincker, BE. Christensen et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. A study of 602 patients aged 70 or older from a Danish population-based registry. The Danish LYEO-Study Group. *Ann Oncol* 1992; 3: 379–86.
- [79] ME. Hamaker, J. Augschoell, R. Stauder, Clinical judgement and geriatric assessment for predicting prognosis and chemotherapy completion in older patients with a hematological malignancy, *Leuk Lymphoma* 2016.
- [80] <http://www.invs.sante.fr/Espace-presse/Communiqués-de-presse/2014/Estimation-de-la-prevalence-du-cancer-en-France-metropolitaine-chez-les-15-ans-et-plus>.
- [81] Prévalence du diabète traité, selon l'âge et le sexe, en 2009 Système national d'information inter régime de l'assurance maladie 2009; analyses: Régime général de l'assurance maladie (CnamTS).
- [82] M. Dubos, J. Abraham, MA. Picat, J.B. Fargeas, N. Dmytruk, S. Moreau, A. Olivrie, A. Jaccard, D. Bordessoule, R-ZEM: Association du Rituximab à une polychimiothérapie orale dans le traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules du sujet âgé, <http://soumission.sfh.cyim.com/data/ModuleMiseEnLigne/Generation/Html/Web/evenements/7/programmes/17/resumes/2806.html>, 2013.
- [83] M. Guitton, "Impact des nouvelles molécules dans le parcours de soin ambulatoire chez les sujets âgés atteints de myélome en Limousin", thèse de Doctorat, Médecine, Université de Limoges, 2018.
- [84] Morrison Van and al., Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: Impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) *J Geriatr Oncol.*, 2015
- [85] M. Tallarico, A prognostic model predicting grade three or four toxicities was also developed Frequency and impact of grade three or four toxicities of novel agents on outcomes of older patients with chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma (alliance A151611) *J Geriatr. Oncol.* 2018.
- [86] R. Delarue and al., Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol.* 2013
- [87] M. Extermann and al., The CRASH score (chemotherapy Risk Assessment Scale for High Age Patients: Design and Validation, *J Clin Oncol* 2010.

[88] J.B. Fargeas and al., CRASH score in the older French non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy, first results, J Geriat Oncol, 2014

Annexes

Annexe 1. Echelle ADL.....	113
Annexe 2. IADL.....	114
Annexe 3. Classification OMS des toxicités de la chimiothérapie.....	115
Annexe 4. Classification des tumeurs du tisse lymphoide selon l’OMS (édition révisée 2016.	117

Annexe 1. Echelle ADL.

Pour chaque item, la notation est de zéro (dépendance), un ou deux (parfaitement autonome)

Score total entre 0 et 12, un score supérieur à six signe une dépendance

1) Soins d'hygiène personnels (faites vous votre toilette au lavabo, baignoire ou douche) :	
1	Sans aide
0,5	Avec aide pour certaines parties du corps (jambe/dos, pieds)
0	Avec aide pour toute la toilette
2) Habillage (prendre les habits de l'armoire/ tiroirs, y compris sous-vêtements, sait manipuler fermetures et bretelles) :	
1	Prend les vêtements et s'habille complètement sans aide
0,5	Prend les habits et s'habille sans aide sauf pour les chaussures ou
0	Reçoit de l'aide pour prendre les habits et/ou s'habiller ou reste partiellement ou totalement dévêtu
3) Aller aux toilettes :	
1	Va aux toilettes, se nettoie et arrange ses vêtements sans aide (peut s'aider d'un support comme une canne, un déambulateur, une chaise roulante et peut utiliser un bassin ou une chaise percée avec nettoyage par lui-même)
0,5	Reçoit de l'aide pour aller aux toilettes, se nettoyer ou arranger ses vêtements ou dans l'utilisation du bassin ou d'une chaise percée
0	Ne va pas aux toilettes
4) Déplacements :	
1	Se couche et se lève du lit aussi bien qu'il s'assoit ou se lève d'une chaise, sans aide (peut s'aider d'un support comme un déambulateur ou une canne)
0,5	Se couche (ou s'assoit) ou se lève avec aide
0	Reste alité
5) Continence :	
1	Contrôle parfaitement seul son élimination
0,5	A quelques « accidents », ou n'assure plus seul le contrôle de son élimination,
0	Utilisation d'une sonde ou incontinence complète
6) Alimentation :	
1	Mange sans aide
0,5	Mange seul mais a besoin d'une aide pour couper la viande ou pour beurrer les tartines ou reçoit de l'aide pour manger ou est nourri partiellement
0	Est nourri totalement ou à l'aide d'une sonde ou de solutés intraveineux
Total	

Annexe 2. IADL

A) Capacités à utiliser le téléphone	
1	J'utilise le téléphone et compose les numéros seuls
0,5	Je réponds au téléphone mais n'appelle pas
0	Je ne me sers pas du téléphone
B) Faire les courses	
1	Je fais les courses seul
0,5	Je fais seulement de petites courses seul et ai besoin d'aide pour le reste
0	Je suis toujours accompagné ou ne fais pas mes courses
C) Préparation des repas	
NA	Je ne les ai jamais préparé
1	Je prévois, prépare et sers les repas
0,5	Je prépare les repas si on me fournit les ingrédients ou réchauffe des repas préparés
0	J'ai besoin qu'on me prépare et me serve mes repas
D) Entretien de la maison	
NA	Je ne me suis jamais occupé de l'entretien de la maison
1	J'entretiens seul la maison ou avec une aide occasionnelle (ex pour les gros travaux)
0,5	Je ne fais que les petits travaux d'entretien quotidiens (laver la vaisselle, faire les lits)
0	Je ne participe pas à l'entretien de la maison
E) Lessive	
NA	Je n'ai jamais fait la lessive
1	Je fais toute ma lessive personnelle
0,5	Je ne lave que les petites affaires (chaussettes ...)
0	Toute la lessive doit être faite par d'autres
F) Moyens de transport	
1	Je voyage de façon indépendante par transport public, véhicule particulier ou organise mes déplacements en taxi
0,5	J'utilise les transports publics le taxi ou la voiture si j'ai de l'aide
0	Je ne me déplace pas du tout
G) Responsabilité pour la prise des médicaments	
1	Je prépare et prends mes médicaments seuls au dosage et à l'heure corrects
0,5	Je prends mes médicaments si les doses sont séparées et préparées à l'avance
0	Je ne prend pas mes médicaments seul
H) Capacités à gérer son budget	
NA	Je ne me suis jamais occupée de mon argent
1	Je gère mes finances (budget, chèques, factures, loyer, opération de banque,
0,5	Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais ai besoin d'aides pour les opérations de banque
0	Je suis incapable de manipuler l'argent
Total	

Annexe 3. Classification OMS des toxicités de la chimiothérapie

Classification OMS des toxicités de la chimiothérapie					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
SIGNES CLINIQUES					
Hémorragie	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 jrs	Intolérable requérant un traitement	Déshydratation / diarrhée hémorragique
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Sub occlusion	Occlusion
Rythme cardiaque	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant traitement	Tachycardie ventriculaire
Fonction cardiaque	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement
Neuropathie périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralysie
Toxicité cutanée	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
Chute des cheveux	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Signes infectieux	Aucune	Infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension
BIOLOGIE					
Hémoglobine (g/l)	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
Leucocytes (10⁹/l)	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
Granulocytes (10⁹/l)	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes (10⁹/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Créatinine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
ASAT/ALAT	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Bilirubine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N

Annexe 4. Classification des tumeurs du tissu lymphoïde selon l'OMS (édition révisée 2016.

Néoplasies lymphoïdes B matures
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire
Lymphocytose B monoclonale *
Leucémie pro-lymphocytaire B
Lymphome de la zone marginale splénique
Leucémie à tricholeucocytes
<i>Lymphome / Leucémie B splénique, non classable</i>
<i>Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique</i>
<i>Leucémie à tricholeucocytes - variant</i>
Lymphome lymphoplasmocytaire
Macroglobulinémie de Waldenström
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM *
Maladie des chaînes lourdes μ
Maladie des chaînes lourdes γ
Maladie des chaînes lourdes α
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (<i>Monoclonal Gammopathy Unkwon Signifaction</i>) IgG/IgA *
Myélome multiple
Plasmocytome solitaire osseux
Plasmocytome extra-osseux
Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales *
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire
<i>Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique</i>
Lymphome folliculaire
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *
Lymphome folliculaire de type duodéal *
Lymphome folliculaire de type pédiatrique *
<i>Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4 *</i>
Lymphome centro-folliculaire cutané primitif
Lymphome à cellules du manteau
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)
de type B du Centre Germinatif *
de type Activé B *
Lymphome à grandes cellules B, riche en lymphocytes T/histiocytes
DLBCL primitif du système nerveux central
DLBCL primitif cutané, de type jambe
DLBCL EBV ⁺ , NOS *
<i>Ulcère cutané-muqueux EBV⁺ *</i>
DLBCL associé à une inflammation chronique
Granulomatose lymphomatoïde
Lymphome médiastinal (thymique) primitif à grandes cellules B,
Lymphome à grandes cellules B intravasculaire
Lymphome à grandes cellules B, ALK ⁺
Lymphome plasmablastique
Lymphome des séreuses
<i>DLBCL HHV8⁺, sans autre spécificité *</i>
Lymphome de Burkitt
<i>Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q *</i>
Lymphome B de haut grade, avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6 *
Lymphome B de haut grade, NOS *
Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique

Néoplasies lymphoïdes T et NK matures
Leucémie pro-lymphocytaire T
Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)
<i>Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK</i>
Leucémie agressive à cellules NK
Lymphome T EBV ⁺ systémique de l'enfance *
Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like *
Leucémie/lymphome T de l'adulte
Lymphome NK/T extra-ganglionnaire, de type nasal
Lymphome T associé à une entéropathie
Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal *
<i>Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif*</i>
Lymphome T hépatosplénique
Lymphome T sous-cutané de type panniculite
Mycosis fungoïdes
Syndrome de Sézary
Syndromes lymphoprolifératifs T CD30 ⁺ cutanés primitifs
Papulose lymphomatoïde
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, primitif, cutané
Lymphome T $\gamma\delta$ primitif cutané
<i>Lymphome T CD8⁺ cytotoxique agressif épidermotrope primitif cutané</i>
<i>Lymphome T CD8⁺ acral primitif cutané *</i>
<i>Syndrome lymphoprolifératif T CD4⁺ à cellules petites et moyennes, primitif cutané*</i>
Lymphome T périphérique, NOS
Lymphome T angioimmunoblastique
<i>Lymphome T folliculaire*</i>
<i>Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH*</i>
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK ⁺
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK ⁻ *
<i>Lymphome à grandes cellules anaplasiques, associé à un implant mammaire*</i>
Lymphomes de Hodgkin
Lymphome de Hodgkin nodulaire, à prédominance lymphocytaire
Lymphome de Hodgkin classique
scléro-nodulaire
riche en lymphocytes
à cellularité mixte
en déplétion lymphoïde
Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation
de type hyperplasie plasmocytaire
de type mononucléose infectieuse
de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride *
de type polymorphe
de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)
de type lymphome de Hodgkin classique

Les entités provisoires figurent en italique et les modifications par rapport à l'édition 2008 sont indiquées par un astérisque.

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.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Devenir des patients âgés pris en charge au CHU de Limoges atteint d'un lymphome non Hodgkinien agressif, impact de l'évaluation gériatrique.

L'incidence des lymphomes non Hodgkinien augmente avec l'âge. Parallèlement, de nouvelles thérapeutiques ont récemment émergé dans les pratiques de soins des patients âgés, basés sur des résultats d'essais cliniques randomisés mais de nombreux patients ne sont pas éligibles à de tels essais du fait de leur comorbidité et de leur déclin fonctionnel. Dans le cadre d'un groupe de travail de la Société internationale d'oncologie gériatrique (SIOG), des recommandations ont été formulées en matière d'évaluation et de soins paramédicaux. Pour les patients qui peuvent le tolérer, une chimiothérapie à base d'Anthracycline, R-CHOP, est nécessaire. Cependant, une proportion importante de patients âgés ne peuvent pas la tolérer. Pour ces patients, le traitement standard n'est pas défini et une réduction systématique des doses est souvent proposée sans évaluation spécifique. Les données du monde réel fournissent un aperçu des résultats pour les patients et des décisions de traitement en cours de pratique clinique et selon l'évaluation gériatrique classant les patients selon leur fragilité.

Objectifs: Nous avons décidé d'examiner les caractéristiques des patients, les durées et les résultats de la chimiothérapie, ainsi que le fardeau des symptômes tout au long des lignes de traitement.

Méthodes: Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique dans les hôpitaux universitaires régionaux de Limoges. Tous les LNH traités par chimiothérapie de mai 2013 à mai 2018 ont été analysés. Critères d'inclusion: patient de 70 ans et plus, diagnostic récent ou rechute tardive, lymphome histologiquement prouvé selon les directives de l'OMS, évaluation gériatrique répétée selon les recommandations du SIOG, données cliniques et biologiques disponibles collectées sur un serveur SQL.

Résultats: 145 patients ont été inclus et 137 étaient évaluable: Sex-ratio 0,98, âge médian 80 [70-97], sous-types histologiques: lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) et folliculaires IIIB à 79%, lymphome à cellules du manteau (LCM) 21%, Stade Ann Arbor I-II 30% et III-IV 70%, ECOG 0-1: 69% et > 2 :31%. IPI 0-1 pour 41% et 2-3 pour 59% des patients avec DLBCL; MIPI élevé pour 48% des patients atteints de LCM.

Selon le score d'évaluation Gériatrique, 58% des patients étaient dits robustes et 42% fragiles.

Traitement: 137 patients ont reçu une première ligne, 51 une deuxième et 20 troisième ligne. Les schémas de chimiothérapie étaient à base d'anthracycline (dose adaptée) en première ligne pour 58% des patients, 14% en deuxième ligne et 15% en troisième ligne. D'autres régimes reposaient sur un agent alkylant, la cytarabine, l'étoposide ou la bendamustine. Le rituximab a été administré en première ligne pour 99% des patients, en deuxième ligne pour 76% et en troisième ligne pour 60%.

Une toxicité sévère ou une hospitalisation au cours du traitement de première ligne a été observée chez 67% des patients, au cours de la deuxième ligne chez 57% et 55% en troisième ligne.

Conclusion: Les Patient fragile avec plus de comorbidité et était bien le plus souvent associé à des hospitalisation pour toxicité et décompensation organiques, cependant les patients fragile en terme de survie sans progression et survie globale avait grâce à une surveillance et prise en charge adapter semblent avoir des résultats non significativement différent des patient robuste, mais pour ce qui est de la diminution de traitement intensif par un traitement par antracycline à prise orale diminuer chez ces patients, Les résultats montre une tendance à une baisse de la survie chez ses patients par rapport au traitement standard.

Conflits d'intérêt: Aucun déclarée

Mots-clés : lymphome agressif traitement patients âgés

Become elderly patients in care at Limoges University Hospital, aggressive non-Hodgkin's lymphoma, impact of geriatric evaluation.

The incidence of non-Hodgkin's lymphoma increases with age. At the same time, new therapies have recently emerged in older patient care practices, based on randomized clinical trial results, but many patients are not eligible for such trials because of their comorbidity and functional decline. In a working group of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG), recommendations were made for assessment and paramedical care. For patients who can tolerate it, Anthracycline-based chemotherapy, R-CHOP, is required. However, a significant proportion of older patients can not tolerate it. For these patients, standard treatment is undefined and a systematic dose reduction is often offered without specific evaluation. Real-world data provides insight into patient outcomes and treatment decisions in clinical practice and geriatric assessment categorizing patients as frail. Objectives: We decided to examine patient characteristics, durations and results of chemotherapy, as well as the burden of symptoms throughout the treatment lines. Methods: We performed a monocentric retrospective study in Limoges regional university hospitals. All NHLs treated with chemotherapy from May 2013 to May 2018 were analyzed. Inclusion criteria: Patient aged 70 years or older, recent diagnosis or late relapse, histologically proven lymphoma according to WHO guidelines, repeated geriatric evaluation according to SIOG recommendations, available clinical and laboratory data collected on a SQL server.



The incidence of non-Hodgkin's lymphoma increases with age. At the same time, new therapies have recently emerged in older patient care practices, based on randomized clinical trial results, but many patients are not eligible for such trials because of their comorbidity and functional decline. In a working group of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG), recommendations were made for assessment and paramedical care. For patients who can tolerate it, Anthracycline-based chemotherapy, R-CHOP, is required. However, a significant proportion of older patients can not tolerate it. For these patients, standard treatment is undefined and a systematic dose reduction is often offered without specific evaluation. Real-world data provides insight into patient outcomes and treatment decisions in clinical practice and geriatric assessment categorizing patients as frail. Objectives: We decided to examine patient characteristics, durations and results of chemotherapy, as well as the burden of symptoms throughout the treatment lines. Methods: We performed a monocentric retrospective study in Limoges regional university hospitals. All NHLs treated with chemotherapy from May 2013 to May 2018 were analyzed. Inclusion criteria: Patient aged 70 years or older, recent diagnosis or late relapse, histologically proven lymphoma according to WHO guidelines, repeated geriatric evaluation according to SIOG recommendations, available clinical and laboratory data collected on a SQL server. Results: 145 patients were included and 137 were evaluable: Sex-ratio 0.98, median age 80 [70-97], histological subtypes: diffuse large-cell BLL (DLBCL) and follicular IIIB-79%, lymphoma mantle cells (LCM) 21%, Ann Arbor stage I-II 30% and III-IV 70%, ECOG 0-1: 69% and > 2: 31%. IPI 0-1 for 41% and 2-3 for 59% of patients with DLBCL; MIPI elevated to 48% of patients with LCM. According to the geriatric assessment score, 58% of the patients were said to be robust and 42% fragile. Treatment: 137 patients received a first line, 51 a second and 20 third line. The chemotherapy regimens were based on anthracycline (adapted dose) in the first line for 58% of patients, 14% in second line and 15% in third line. Other regimens were based on an alkylating agent, cytarabine, etoposide or bendamustine. Rituximab was administered in the first line for 99% of patients, second line for 76% and third line for 60%. Severe toxicity or hospitalization during first-line treatment was observed in 67% of patients, in the second line in 57% and 55% in the third line. CONCLUSION: The fragile patient with more comorbidity and was most often associated with hospitalization for organic toxicity and decompensation, however patients with fragile outcome in progression-free and overall survival had through a surveillance and care fit seem to have non-significantly different from the robust patient, but in terms of the decrease in intensive treatment with anthracycline treatment with oral decrease in these patients, the results shows a tendency to lower the survival in his patients compared to standard treatment.

Keywords : Aggressive lymphoma treatment elderly patients

