



HAL
open science

Faisabilité des traitements anticancéreux chez les patients âgés en pratique courante.

Marie Laurent

► **To cite this version:**

Marie Laurent. Faisabilité des traitements anticancéreux chez les patients âgés en pratique courante.. Méthodologie [stat.ME]. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLS016 . tel-01312193

HAL Id: tel-01312193

<https://theses.hal.science/tel-01312193>

Submitted on 4 May 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2016SACLS016.

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ECOLE DOCTORALE N° 570
EDSP Santé publique

Spécialité de doctorat : **Santé Publique Recherche clinique**

Par

Marie Laurent

**FAISABILITÉ DES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX CHEZ LES PATIENTS
AGÉS EN PRATIQUE COURANTE**

Thèse présentée et soutenue à la faculté de médecine Paris Sud, le 27 janvier 2016 :

Composition du Jury :

Monsieur, Teillet Laurent Professeur
Madame, Migeot Virginie Professeur
Monsieur, Brain Etienne Docteur
Madame, Bengrine Leila Docteur
Madame, Canoui-Poitrine Florence Docteur
Madame, Paillaud Elena Professeur

Hôpital Sainte Perrine, Président
Université de Poitiers Rapporteur
Institut Curie Hôpital René Huguenin Rapporteur
Centre Georges François Leclerc Dijon Examineur
Hôpital Henri Mondor Créteil Directeur de thèse
Hôpital Henri Mondor Créteil Co-encadrant de thèse

Remerciements

J'exprime mes sincères remerciements à:

Florence Canoui-Poitrine parce qu'elle a dirigé cette thèse mais aussi pour tout le reste,

Elena Paillaud et Sylvie Bastuji-Garin pour leur soutien et pour m'avoir permis d'arriver jusqu'ici,

Dominique Bouchema et Anne Puel pour leur soutien et leur disponibilité,

Laurent Teillet pour avoir accepté de présider le jury, Virginie Migeot et Etienne Brain pour avoir accepté d'être mes rapporteurs et pour leurs remarques pertinentes, Leila Bengrine pour avoir accepté de faire partie du jury,

Stéphane Culine pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur les données de la cohorte AGEVIM,

Philippe Caillet pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur les données de la cohorte ELCAPA et pour tout ce qu'il m'a appris en oncogériatrie,

Christophe Tournigand, Thomas Aparicio, Muriel Carvalho, Thierry Landre, Jean Léon Lagrange, Nicoleta Reinald , Olivier Beauchet pour leur participation,

Aurélie Le Thuaut pour son aide statistique, sa disponibilité et sa Bretagne,

Etienne Audureau pour son aide précieuse au niveau méthodologique (mais aussi pour la mise en page...),

Nadia Oubaya pour son aide précieuse de dernière minute,

Jean Bouyer et Audrey Bourgeois pour leur implication,

Anh thu, Esther, Emmanuelle, Lauriane, Claudia, Mylène, Richard, Cédric, Christine, Lola, Gwenaëlle, Marie, Sébastien, Stéphane, Saida, Diane, Elodie et Julien, Pauline, Emmanuelle,

Marion, Noélia, Gueraite, Julia, Marty et tous ceux que j'oublie pour leur soutien,

A mes frères Pierre et Charles, mes parents, mes beaux- parents.

A Nicolas, pour ta relecture attentive
et pour ta présence à mes côtés depuis toutes ces années, mon amour,

A Eliot et Eneko, mes petits amours.

TABLE DES MATIERES

1	Introduction	10
1.1	Le cancer : une maladie du sujet âgé	10
1.2	Cancer et plan de traitement	11
1.3	Sur quels référentiels sont basées les décisions de traitement des cancers chez le patient âgé ?	13
1.4	Faisabilité des traitements chez le patient âgé atteint de cancer.....	14
2	Objectifs de la recherche	16
2.1	Objectif général	16
2.2	Objectifs spécifiques au sein de chaque cohorte	16
3	Populations et méthodes.....	18
3.1	Cohorte ELCAPA.....	18
3.2	Cohorte AGEVIM	33
3.3	Cohorte CORSAGE.....	37
3.4	Plan d'analyse.....	42
4	Résultats.....	49
4.1	Cohorte ELCAPA.....	49
4.2	Cohorte AGEVIM	68
4.3	Cohorte CORSAGE.....	84
5	Discussion	100
5.1	Principaux résultats.....	100
5.2	Cohérence externe.....	103
6	Conclusion.....	122
7	Références	124

TABLE DES MATIERES DES TABLEAUX

Tableau 1. Domaines gériatriques évalués par l'évaluation gériatrique approfondie.....	23
Tableau 2. Principales variables étudiées au sein des 3 cohortes.....	41
Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'analyse de la faisabilité des traitements : étude ELCAPA 03.....	52
Tableau 4. Plans de traitement à l'issue de la RCP : étude ELCAPA 03.....	55
Tableau 5. Faisabilité des différents traitements : étude ELCAPA 03.....	56
Tableau 6. Motifs de non faisabilité des traitements anticancéreux : étude ELCAPA 03.....	58
Tableau 7. Variables associées ($p < 0.15$) en univarié à la faisabilité de la chimiothérapie : étude ELCAPA-03.....	60
Tableau 8. Matrice de corrélation pour les variables quantitatives : étude ELCAPA 03.....	63
Tableau 9. Interrelations entre le statut fonctionnel, l'autonomie, la mobilité et l'environnement social : étude ELCAPA 03.....	63
Tableau 10. Modèles multivariés associés à la faisabilité de la chimiothérapie : étude ELCAPA 03.....	64
Tableau 11. Principales caractéristiques des 193 patients inclus dans la cohorte AGEVIM.....	71
Tableau 12. Caractéristiques des 193 patients selon les trois protocoles de chimiothérapie dans la cohorte AGEVIM.....	73
Tableau 13. Analyse univariée des facteurs associés à la non faisabilité de la chimiothérapie dans la cohorte AGEVIM.....	76
Tableau 14. Facteurs indépendamment associés en analyse multivariée avec la non faisabilité dans la cohorte AGEVIM.....	77
Tableau 15. Réponse à la chimiothérapie selon l'âge dans la cohorte AGEVIM.....	81
Tableau 16. Facteurs indépendamment associés avec la mortalité globale à 1 an en analyse multivariée dans la cohorte AGEVIM.....	82
Tableau 17. Caractéristiques des patients et du traitement par chimiothérapie selon les 3 classes d'âge (<65 ans, entre 65 et 70 ans et ≥ 70 ans) : étude de cohorte CORSAGE.....	86
Tableau 18. Analyse multivariée des facteurs associés avec la réduction initiale de 5FU : étude de cohorte CORSAGE.....	95

TABLES DES MATIERES DES FIGURES

Figure 1. Incidence et mortalité liée au cancer par âge en 2012.....	10
Figure 2. Place du G8 et de l'évaluation gériatrique approfondie chez les patients âgés atteints de cancer	12
Figure 3. Carte des centres de l'étude ELCAPA.....	19
Figure 4. Déroulement de l'étude ELCAPA.....	27
Figure 5. Diagramme de flux de la population étudiée : étude ELCAPA 03.....	51
Figure 6. Diagramme de flux de la cohorte AGEVIM.....	70
Figure 7. Probabilité ajustée de recevoir le protocole CCC selon l'âge.....	74
Figure 8. Graphique acyclique orienté montrant les relations entre les caractéristiques des patients et des traitements avec la faisabilité et la survie dans la cohorte AGEVIM.....	83
Figure 9. Diagramme de flux de la cohorte CORSAGE.....	85
Figure 10. Dose intensité relative de 5FU selon les classes d'âge.....	90
Figure 11. Dose intensité relative d'oxaliplatine selon les classes d'âge.....	93

GLOSSAIRE

ADL: Activities of Daily Living de Katz

CCC: protocoles avec GC (Gemcitabine et Cisplatine) et MVAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicine, Cisplatine)

CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics

DIR: Dose intensité relative

EGA: Evaluation Gériatrique Approfondie

G: protocole avec Gemcitabine seule et les autres protocoles non CCC et GnC. GC (Gemcitabine et Cisplatine)

GnC: protocole avec Gemcitabine et Carboplatine et les autres protocoles à base de platine en dehors des Cisplatines

IMC: Indice de Masse Corporelle

INCA: Institut National du Cancer

Mini GDS: Mini- Geriatric Depression Scale

MMS:Mini Mental State

MNA: Mini Nutritionnal Assesment

MVAC: Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicine, Cisplatine

PS: Performance Status

RCP: Réunion de concertation pluridisciplinaire

SIOG: Société Internationale d' Onco-Gériatrie

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Articles originaux dans des revues à comités de lecture

Laurent M, Paillaud E, Tournigand C, Caillet P, Le Thuaut A, Lagrange JL, Vincent H, Bastuji-Garin S, Canoui-Poitrine F. Cancer treatments feasibility in elderly with solid tumors: a prospective cohort study. *Oncologist*. Mars 2014 275-282. SIGAPS B IF 4,1

Prix Michel Hery au congrès MAO de Monaco en mars 2015 pour la meilleure publication d'un jeune chercheur clinicien en onco-gériatrie

Laurent M, Des Guetz G, Bastuji-Garin S, Culine S, Caillet P, Aparicio T, Audureau E, Carvahlo-Verlinde M, Reinald N, Tournigand C, Landre T, Le Thuaut, Paillaud E, Canoui-Poitrine F. Age and feasibility of chemotherapy: A Real-Life Cohort Study of 153 Patients with Colorectal Cancer. *Am j clin oncol*. Sous presse. SIGAPS C IF 2,6

Article soumis (en cours de revision)

Laurent M, Brureau L, El Demery M, Fléchon A, Le Thuaut A, Carvahlo-Verlinde M, Bastuji-Garin S, Paillaud E, Canoui-Poitrine F / Culine S. Early Chemotherapy Discontinuation and Mortality in Older Patients with Metastatic Bladder Cancer: the AGEVIM Multicenter Cohort Study. *J Urol*

Communications orales

- Congrès international :

Laurent M, Brureau L, El Demery M, Fléchon A, Le Thuaut A, Carvahlo-Verlinde M, Bastuji-Garin S, Paillaud E, Canoui Poitrine F, Culine S. Chemotherapy feasibility in older patients with metastatic bladder cancer: the multicenter prospective cohort study agevim. Congrès de la Société Internationale d'Onco-Gériatrie. Lisbonne 2014 *Journal of Geriatric Oncology*. 2014 (en anglais)

- Congrès nationaux

-Laurent M, Brureau L, El Demery M, Fléchon A, Le Thuaut A, Carvahlo-Verlinde M, Bastuji-Garin S, Paillaud E, Canoui Poitrine F, Culine S. Faisabilité de la chimiothérapie chez les patients âgés atteints d'un cancer de vessie métastatique : étude de cohorte multicentrique AGEVIM. Société Francophone d'Onco-gériatrie. Strasbourg septembre 2014

-Laurent M, Brureau L, El Demery M, Fléchon A, Le Thuaut A, Carvahlo-Verlinde M, Bastuji-Garin S, Paillaud E, Canoui Poitrine F, Culine S. Faisabilité de la chimiothérapie chez les patients âgés atteints d'un cancer de vessie métastatique : étude de cohorte multicentrique AGEVIM. Société Française de Gériatrie et Gérontologie. Paris, 2014. *Les Cahiers de l'Année Gérontologique* 07-3.

-Laurent M, Paillaud E, Tournigand C, Culine S, Caillet P, Le Thuaut A, Bastuji-Garin S, Canoui-poitrine F, Vincent H. Réalisation des traitements anticancéreux chez les sujets âgés en pratique courante : l'étude de cohorte ELderly Cancer Patients (ELCAPA). 6^{ème} forum scientifique de pharmaco-épidémiologie. Paris, Juin 2013.

-Laurent M, Paillaud E, Carvalho-Verlinde M, Caillet P, Le Thuaut A, Liuu E, Bastuji-Garin S, Culine S, Canoui-Poitrine F. Fréquence et facteurs associés à la faisabilité incomplète des

traitements anticancéreux: étude de cohorte ELderly CAncer PATients (ELCAPA-03). Société Française de Gériatrie et Gérologie. Paris, 2012.

Communications affichées

- **Laurent M**, Paillaud E, Lagrange JL, Carvahlo-Verlinde M, Caillet P, Le Thuaut A, Liuu E, Vincent H, Culine S, Canouï-Poitrine F. Predictors of cancer treatments noncompletion in elderly patients: the ELderly CAncer PATients (ELCAPA) cohort study. Congrès de la Société Internationale de d'Onco-Gériatrie. Manchester 2012. *J Geriat Oncol.* 2012;3, Supplement 1(0):S50-S51.

- **Laurent M**, Paillaud E, Lagrange JL, Carvahlo-Verlinde M, Caillet P, Le Thuaut A, Liuu E, Vincent H, Culine S, Canouï-Poitrine F. Predictors of cancer treatments noncompletion in elderly patients: the ELderly CAncer PATients (ELCAPA) cohort study. European Society of Medical Oncology. Vienne 2012. *Ann Oncol (2012) 23 (suppl 9):ix447-ix461*

1 Introduction

1.1 Le cancer : une maladie du sujet âgé

Plus de 30 % des cancers surviennent chez des patients âgés de 75 ans ou plus (1) (Figure 1). Aux Etats-Unis et en Europe, le cancer est l'une des deux principales causes de mortalité avec les maladies cardiovasculaires (1). L'incidence et la mortalité par cancer augmente avec l'âge avec une multiplication par 11 après 65 ans (2). En 2050, un cancer sur 2 surviendra chez les personnes de plus de 75 ans (3). L'augmentation du risque de décès par cancer chez le patient âgé pourrait avoir différentes explications : comme un diagnostic plus tardif que chez les patients plus jeunes, une altération de l'état général liée au cancer plus précoce, un nombre de comorbidités plus importantes et/ou un traitement inadapté (3).

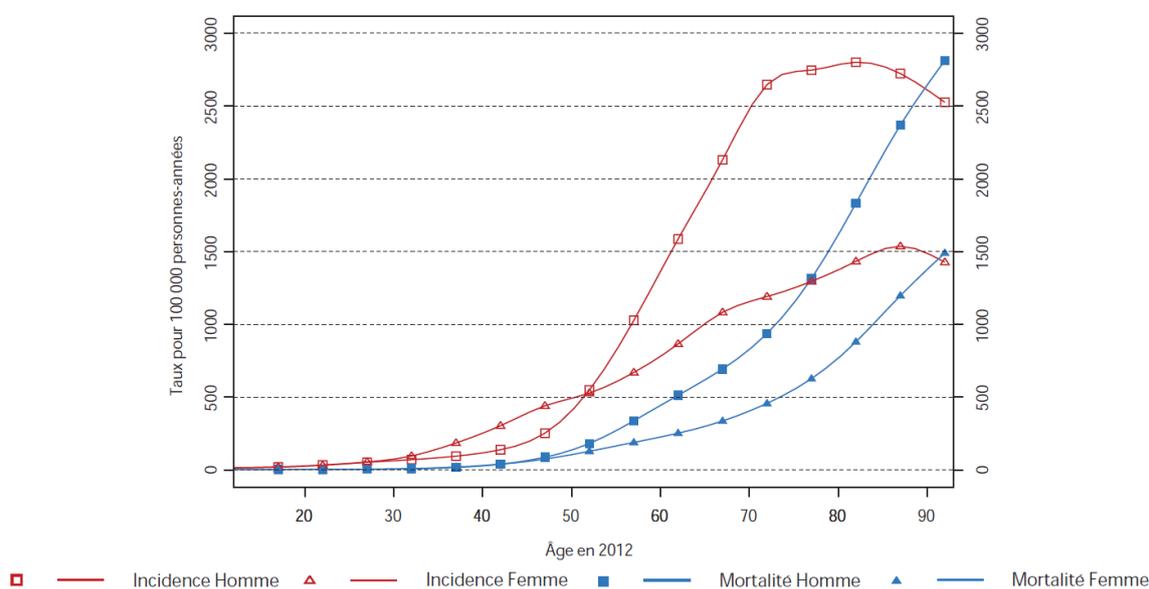
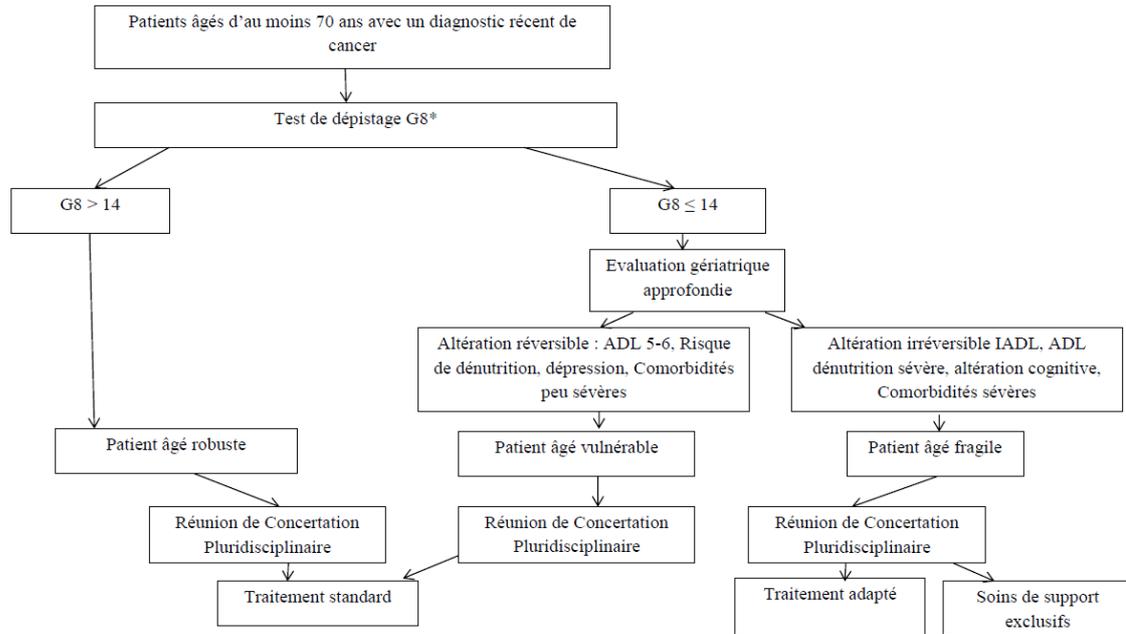


Figure 1. Incidence et mortalité liées au cancer par âge en 2012

Source: Institut de veille sanitaire. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer entre 1980 et 2012. Tous cancers

1.2 Cancer et plan de traitement

Le traitement du cancer est multimodal et comporte un ou plusieurs traitements anticancéreux combinés (chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie et/ou thérapies ciblées). Ce plan de traitement est décidé en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) après consultation d'un ou plusieurs spécialistes (chirurgien, radiologue, radiothérapeute, oncologue) et sur la base de référentiels validés et réactualisés(3). Ce plan de traitement diffère selon la localisation du cancer et selon le stade (4). Chez le patient âgé, en plus des facteurs oncologiques, les facteurs gériatriques (comorbidités, baisse des réserves fonctionnelles) doivent être prise en compte pour la décision de traitement. Depuis 2012, Institut National du Cancer (INCA) recommande la réalisation d'un test de dépistage de la fragilité ou vulnérabilité chez l'ensemble des patients âgés atteints de cancer, le G8 (5). Ce test est basé sur un score côté de 0 à 17. Si le patient âgé est identifié comme « robuste » ($G8 > 14$) et bien que les méthodes de mesure d'identification d'un patient robuste sont discutées, sa prise en charge pourra être identique à celle d'un patient plus jeune. Si le patient âgé est identifié comme « vulnérable » ou « fragile » par le G8 (≤ 14) celui-ci devra être adressé à un onco-géronte avant la RCP (Figure 2) pour une évaluation gériatrique approfondie (EGA). L'EGA effectuée au cours de la consultation d'onco-gériatrie pourra, ou non, moduler la proposition de plan de traitement. En plus de cette aide à la décision, l'onco-géronte pourra aussi proposer un plan d'intervention afin de permettre une stabilisation ou une amélioration des différentes comorbidités et/ou syndromes gériatriques du patient.



D'après Droz et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol 2014.

Figure 2. Place du G8 et de l'évaluation gériatrique approfondie chez les patients âgés atteints de cancer

*outil de dépistage proposé par l'INCa pour tout patient âgé atteint de cancer avant traitement

Abréviations : ADL : Activity of Daily Living, IADL : Instrumental Activity of Daily Living

1.3 Sur quels référentiels sont basées les décisions de traitement des cancers chez le patient âgé ?

Les essais cliniques randomisés dédiés aux patients âgés atteints de cancer ou incluant un sous-groupe de patients âgés sont encore rares (6-9). Les données de ces quelques essais suggèrent que la faisabilité des traitements anticancéreux est la même chez les sujets âgés et chez les sujets jeunes avec une tolérance comparable (6, 7, 10-13). L'âge ne devrait donc pas être un facteur modifiant la prise en charge thérapeutique du cancer chez le sujet âgé. Or les études observationnelles (14-19) rapportent qu'en pratique courante les praticiens ne se conforment pas aux recommandations internationales pour traiter les patients âgés atteints de cancer et proposent plutôt des traitements suboptimaux aux patients âgés. Par exemple, les patients âgés ont moins souvent d'initiation de traitement anticancéreux spécifique et plus souvent un plan de traitement adapté avec par exemple une chirurgie seule sans chimiothérapie adjuvante dans le cancer colorectal localisé (stade II/III) (14). Ce non-respect des recommandations est le plus souvent dû à une peur de toxicités des traitements (notamment de la chimiothérapie) (18, 20, 21). Cette peur pourrait s'expliquer par le fait que les populations des essais cliniques sur lesquels sont basées les recommandations sont peu extrapolables à la population de patients de pratique courante. En effet, les patients âgés des essais cliniques sont des patients très « sélectionnés », avec un statut fonctionnel pas ou peu altéré, pas ou peu de comorbidités ni de polymédication (14).

1.4 Faisabilité des traitements chez le patient âgé atteint de cancer

Quel que soit le plan de traitement envisagé à l'issue de la RCP, la question de la faisabilité du traitement chez le patient âgé est essentielle. Exposer un patient âgé, comorbide et/ou avec un ou plusieurs syndrome gériatriques à un traitement anticancéreux, c'est prendre le risque de toxicités et de décompensation de la ou des comorbidités et/ou l'aggravation du/des syndromes gériatriques. La faisabilité est donc un élément à prendre en compte dans l'évaluation de la balance bénéfice-risque. La non-faisabilité des traitements anticancéreux n'est pas définie de manière consensuelle mais correspond au fait de ne pas recevoir la dose et/ou la durée optimale de chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie. Pour la chirurgie, cela correspond à une chirurgie non faite ou faite de manière moins optimale/extensive que prévue.

Les questions : « Est-ce que ce patient va supporter l'intervention chirurgicale ou la chimiothérapie qu'on lui propose ? Va-t-il réussir à aller jusqu'au bout de son traitement ? » sont centrales en onco-gériatrie et doivent prendre en compte les facteurs oncologiques mais aussi les caractéristiques gériatriques qui peuvent influencer sur la faisabilité ou pas du traitement. En effet, même si le lien causal entre faisabilité des traitements et survie est complexe à analyser et à interpréter, la non faisabilité de la chimiothérapie serait un facteur pronostic défavorable. Elle était associée à une diminution de la survie dans plusieurs cancers solides (22-24) et hématologiques (25) avec, par exemple, dans le cancer colorectal une diminution de la survie globale de plus de 40 % à 8 mois (26) et de plus de 15 % à 5 ans (23)

La très grande majorité des études antérieures s'est intéressée à la faisabilité de la chimiothérapie. (22, 23, 25-33). Deux études observationnelles chez des patients de tout âge atteints de cancer colorectal (22) ou de lymphome (13) ont suggéré que la faisabilité de la chimiothérapie était plus faible chez les patients âgés de plus de 65 ans (23) ou de plus de 75

ans (25). D'autres études, à l'inverse, ont suggéré que les facteurs associés à la non faisabilité de la chimiothérapie n'étaient pas l'âge chronologique mais le statut métastatique (28) et fonctionnel (28, 34). Enfin dans les études ayant réalisé une Evaluation Gériatrique Approfondie (EGA) à l'inclusion, les facteurs associés à la non faisabilité de la chimiothérapie étaient l'existence de syndromes gériatriques comme la dénutrition, les troubles cognitifs (35) et un nombre élevé de comorbidités (26). A notre connaissance, seule une étude ancillaire (31) issue d'essais cliniques de phase III a pris en compte à la fois l'âge, le statut fonctionnel, les facteurs liés au cancer (localisation, statut métastatique) et l'existence de syndromes gériatriques dans l'analyse explicative. Cette étude concernait des patients âgés d'au moins 75 ans atteints d'un cancer colorectal métastatique.

Concernant l'analyse du plan de traitement de manière globale, seules deux études de petit effectif (36, 37) avec respectivement (n=41, n=36) ont étudié la faisabilité d'un plan de traitement (radiothérapie et chimiothérapie) chez des patients âgés atteints d'un cancer rectal.

Connaitre de manière plus précise la fréquence de faisabilité du plan de traitement global ainsi que de chaque modalité de traitement anticancéreux et les facteurs associés à cette faisabilité permettrait d'identifier les patients les plus à risque de traitement suboptimal et ainsi de faire peser ce risque dans la décision de traitement.

2 Objectifs de la recherche

2.1 Objectif général

Le premier objectif général de la thèse était de déterminer la fréquence de faisabilité, en pratique courante, des traitements anticancéreux chez les patients âgés atteints de cancer. Le second objectif était d'identifier les facteurs associés à la faisabilité des traitements anticancéreux, en particulier le rôle de l'âge.

Ces objectifs ont été analysés au sein de 3 cohortes différentes, l'une composée de patients avec de multiples localisations (ELCAPA) et les 2 autres composées de patients avec une localisation unique (cancer colorectal localisé CORSAGE et cancer de vessie métastatique AGEVIM).

2.2 Objectifs spécifiques au sein de chaque cohorte

2.2.1 Objectifs au sein de la cohorte ELCAPA

Au sein de la cohorte ELderly CANcer PATient (ELCAPA), l'objectif principal était de déterminer la fréquence de faisabilité : 1) du plan de traitement anticancéreux considéré globalement (c'est-à-dire la combinaison d'un ou plusieurs traitements anticancéreux) et de 2) chaque type de traitement considéré séparément (chirurgie, hormonothérapie, radiothérapie et chimiothérapie) chez les patients âgés de 70 ans ou plus atteints d'un cancer solide et ayant une indication de traitement anticancéreux spécifique.

Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs associés à la faisabilité des traitements anticancéreux, notamment de mieux comprendre le rôle de l'âge, des paramètres de l'évaluation gériatrique approfondie (EGA) et du statut fonctionnel, et d'établir si la non faisabilité était associée à une augmentation de la mortalité toute cause.

2.2.2 Objectifs au sein de la cohorte AGEVIM

Au sein de la cohorte AGE-Vessie-chimiothérapie (AGEVIM), l'objectif principal était de déterminer la fréquence de faisabilité de chimiothérapie selon le protocole chez les patients âgés d'au moins 70 ans atteints d'un cancer de vessie à un stade métastatique. Les objectifs secondaires étaient d'analyser les facteurs associés au choix d'un protocole de chimiothérapie optimal ou adapté, les facteurs associés à la non faisabilité de la chimiothérapie et d'établir si la non faisabilité était associée à une augmentation de la mortalité toute cause.

2.2.3 Objectifs au sein de la cohorte CORSAGE

Au sein de la cohorte COlorectal canceRS , AGe and chemotherapy fEasibility (CORSAGE), l'objectif principal était de déterminer la fréquence de faisabilité de la chimiothérapie par FOLFOX 6 (5FU et oxaliplatine) chez les patients de tout âge atteints d'un cancer colorectal de stade II ou III. L'objectif secondaire était d'analyser les facteurs associés à la non faisabilité de la chimiothérapie et d'établir si la non faisabilité était associée à une augmentation de la mortalité toute cause.

3 Populations et méthodes

Les 3 cohortes sur lesquelles sont basées cette thèse sont des études observationnelles. Elles ont été rapportées selon les recommandations du STROBE (STengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology (38).

3.1 Cohorte ELCAPA

3.1.1 Plan expérimental et population

L'étude ELderly CAncer PATients (ELCAPA) est une cohorte prospective dynamique de patients âgés atteints de cancer, solide ou hématologique, créée en 2007 suite à la création d'une Unité Pilote de Coordination en Onco-Gériatrie (UPCOG, devenue unité de coordination en onco-gériatrie, UCOG en 2011). Le premier patient a été inclus le 25 Janvier 2007. L'étude était monocentrique entre 2007 et 2010 (Henri-Mondor, Créteil), puis bicentrique (Henri-Mondor et Paul Brousse, Villejuif). puis s'est progressivement étendue à 9 autres centres franciliens: Saint Louis, le Centre Hospitalier Inter-communal de Créteil (CHIC), Bretonneau, Louis Mourier, René Huguenin/Curie, Cochin, Tenon, Ambroise Paré, et l' Hôpital Européen Georges-Pompidou (HEGP). Les différents centres sont présentés sur la figure 3. Au 19 novembre 2015, 2218 patients ont été inclus.

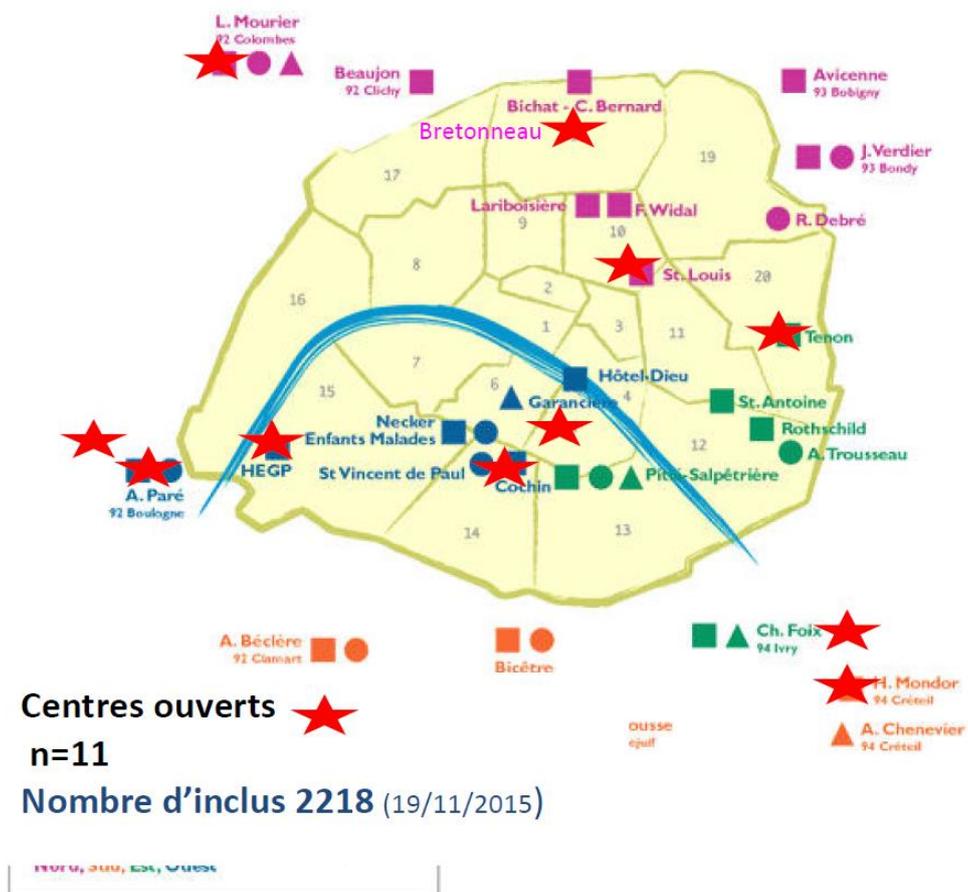


Figure 3. Carte des centres de l'étude ELCAPA

3.1.2 Objectifs généraux de la cohorte

Les objectifs généraux de la cohorte ELCAPA sont chez les patients âgés atteints de cancer:

- 1) d'identifier les facteurs pronostiques, gériatriques et oncologiques, et de valider les différents scores prédictifs de la mortalité,
- 2) d'identifier les paramètres de l'EGA associés à la décision thérapeutique (traitement standard ou traitement adapté),
- 3) d'identifier les facteurs associés à la faisabilité des traitements (objectif dans lequel s'inscrit mon travail de thèse) et les facteurs associés aux toxicités des traitements
- 4) de valider et de développer des outils de dépistage tel que l'outil G8 (5) pour repérer les patients à risque de mauvais pronostic, à risque de toxicité ou de non faisabilité.

3.1.3 Population étudiée

Les critères d'inclusion sont :

- être âgé de 70 ans ou plus
- avoir un cancer (cancer solide et hémopathie)
- être adressé en consultation à un onco-gériatre pour une EGA dans l'un des centres participants.

Les patients sont des patients hospitalisés ou consultant en ambulatoire. Ils sont adressés par un oncologue, un radiothérapeute, un chirurgien ou un spécialiste d'organe (urologue, gastroentérologue, gynécologue...). Ils sont inclus de manière consécutive lors de cette consultation avec l'onco-gériatre après le recueil de leur non-opposition orale ou de celle de la personne mandatée juridiquement. La date d'inclusion dans l'étude correspond à la date de l'EGA initiale (39).

L'onco-gériatre est un gériatre expérimenté dans l'évaluation gériatrique et spécialisé en oncologie. Les données concernant le cancer, l'EGA et l'examen clinique sont renseignées par l'onco-gériatre (réalisant la consultation) dans un cahier d'observation standardisé. Les

données sur le cancer comprennent le diagnostic anatomopathologique, la localisation, la présence d'adénopathies, le statut métastatique avec la localisation des métastases et leur nombre.

3.1.3.1 Réalisation de l'EGA

L'EGA est une évaluation multi domaines, qui a été créée initialement chez des patients âgés non atteints de cancer. Il a été démontré que la pratique de cette EGA chez les patients âgés améliorerait le pronostic par rapport aux soins usuels. Le pronostic initial de ces patients était amélioré suite aux interventions réalisées suite à cette EGA(40).

La première partie de l'EGA comporte des données sociodémographiques (âge, sexe, statut marital, environnement social). L'environnement social est évalué par le statut marital du patient défini par le fait d'être marié ou en concubinage, le lieu de vie (domicile ou non), le fait de vivre seul à domicile, le fait d'avoir des enfants disponibles, le fait d'avoir des aides à domicile et le fait d'avoir une protection juridique.

La deuxième partie de l'EGA comporte l'évaluation de domaines gériatriques (41) à l'aide d'échelles ou de scores validés selon les recommandations de la Société Internationale d'Oncogériatrie (SIOG) (42, 43) et l'analyse de données biologiques réalisées dans des laboratoires externes au centre pour les patients consultant en ambulatoire. Les données biologiques recueillies à l'inclusion sont l'albuminémie, la créatininémie et la Protéine C réactive (CRP). Il existe une insuffisance rénale (44) si la clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft est inférieure à 60 ml/min. Elle est sévère si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

3.1.4 Après avoir réalisé l'EGA

Après avoir réalisé l'EGA :

1) l'onco-gériatre peut proposer des interventions sur les syndromes gériatriques modifiables comme l'instauration d'un régime hyperprotéiné en cas de dénutrition ou en cas de syndrome dépressif et l'instauration d'un suivi psychologique ou d'un traitement antidépresseur. Selon l'INCA(3), le but de ces interventions serait d'augmenter la capacité du patient à supporter le traitement, de diminuer le risque de toxicités des traitements et d'augmenter la survie globale, l'état fonctionnel et l'état nutritionnel des patients en raison d'une décision thérapeutique plus adaptée à l'état global du patient.

2) l'onco-gériatre participe à la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) où le plan de traitement final pour chaque patient âgé est établi en prenant en compte le projet thérapeutique initial et les données gériatriques.

Tableau 1. Domaines gériatriques évalués par l'Evaluation Gériatrique Approfondie

Domaine gériatrique mesuré	Mesure	Description
Autonomie / Statut fonctionnel	Performance Status (PS)	Echelle sur 4 points, utilisée en routine par les oncologues évaluant le niveau d'activité du patient atteint de cancer, un PS à 0 correspond à un patient capable d'une activité identique à celle précédent le cancer alors qu'un PS à 4 correspond à un patient alité en permanence (45)
	Activities of Daily Living de Katz (ADL)	Score sur 6 items codés en 0 ou 1 (se laver, s'habiller, se rendre aux toilettes, se déplacer à l'intérieur du domicile, s'alimenter, état de continence), utilisé en routine par les gériatres pour évaluer l'autonomie des patients âgés. Un score ADL < 6 correspond à une altération du statut fonctionnel avec au moins une des six activités non réalisable par le patient (46)
	Instrumental ADL (IADL)	Score sur 8 items codés en 0 ou 1 (utilisation du téléphone, des transports, réalisation des courses, de la cuisine, du ménage, de l'entretien du linge, gestion des médicaments et de l'argent)
Mobilité/Risque de chute	Timed Get up and Go	Test consistant à demander au patient de se lever d'un siège avec accoudoirs, de marcher sur une distance de 3 mètres et de faire demi-tour et de revenir s'asseoir. Si la durée de passation du test est supérieure à 20 secondes, le patient est considéré comme à risque de chute (47)
	Appui monopodal	Test consistant à demander au patient de tenir sur un pied. Si la durée est inférieure à 5 secondes, le patient est considéré comme à risque de chute (48)
	Recueil antécédent de chutes	Interrogatoire
	Troubles de la marche	Examen clinique de la marche

Tableau 1(suite). Domaines gériatriques évalués par l'Evaluation Gériatrique Approfondie

Domaine gériatrique mesuré	Mesure	Description
Etat nutritionnel	Mini Nutritionnal Assesment (MNA)	Score sur 30 points : un score entre 17 et 23,5 définit un patient à risque de dénutrition et un score inférieur à 17 définit un mauvais état nutritionnel (49)
	Dénutrition	Critère composite défini par la présence d'un ou plusieurs des critères suivants: perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois, IMC < 21 , Albuminémie $< 35\text{ g/l}$, MNA < 17 . Si un ou plusieurs critères sont manquants mais qu'il existe au moins un critère altéré, le patient est considéré comme dénutri.
	Dénutrition sévère	Critère composite défini par la présence d'un ou plusieurs des critères suivants : perte de poids $\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois, IMC < 18 , Albuminémie $< 30\text{g/l}$
Etat cognitif	Mini Mental State Examination (MMS)	Score sur 30 points permettant un dépistage des troubles cognitifs, un MMS inférieur à 24 étant considéré comme pathologique (50)
	Antécédent de troubles cognitifs ou de syndrome confusionnel	

Abréviation : IMC : Indice de Masse Corporelle

Tableau 1(suite). Domaines gériatriques évalués par l'Evaluation Gériatrique Approfondie

Domaine gériatrique mesuré	Mesure	Description
Etat thymique	Mini- Geriatric Depression Scale (Mini GDS)	Score sur 4 points, un score ≥ 1 point définissant une très forte probabilité de dépression (51)
	Recherche de symptômes cliniques de dépression selon le DSM IV et la CIM 10	Recherche d'une humeur dépressive, d'une perte de l'élan vital, d'une perte de poids significative, d'une anorexie, de troubles du sommeil, d'une agitation psychomotrice, d'une apathie, d'une fatigue, d'une autodépréciation, d'idées suicidaires
Comorbidités	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)	Score sur 56 points avec 14 comorbidités classées par organe * avec une cotation de 0 à 4 pour chaque comorbidité, 0 correspondant à l'absence de problème pour l'organe considéré, 4 correspondant à une insuffisance organique terminale avec mise en jeu du pronostic vital
	Polymédication	Nombre de médicaments pris par jour supérieur à 5
Incontinence		Symptômes recherchés à l'interrogatoire

*système cardiaque, hypertension artérielle, système vasculo hématopoïétique, appareil respiratoire, appareil ophtalmologique et ORL, appareil gastro intestinal supérieur, appareil gastro intestinal inférieur, système hépatique avec foie et voies biliaires, système rénal avec uniquement les reins, appareil génito urinaire, téguments musculosquelettiques, système nerveux central et périphérique, système endocrino métabolique et seins, troubles psychiatriques et comportementaux

3.1.5 Suivi des patients

Pour répondre aux objectifs généraux de la cohorte, les patients sont suivis pendant une période de 5 ans. Les événements étudiés au cours du suivi sont la survie globale, la progression de la maladie cancéreuse, la faisabilité du traitement et les modifications de celui-ci, la perte d'autonomie, la toxicité des traitements et les hospitalisations en cours de traitement. Le déroulement de l'étude ELCAPA est détaillé sur la figure 4. Ce suivi est effectué de manière rétrospective et prospective à partir du dossier médical du patient, des comptes rendus de consultation, d'un contact téléphonique au médecin traitant ou à l'aide du serveur électronique médical du centre d'inclusion (MediWeb™V. 4.0 - Copyright 1997-2008 DIH - CHU Henri Mondor, Créteil) et par le recueil des décès auprès des communes de naissance.

3.1.6 Aspects réglementaires

L'étude a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) d'Ile de France I et l'autorisation du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). La non opposition orale des patients est recueillie à l'inclusion.

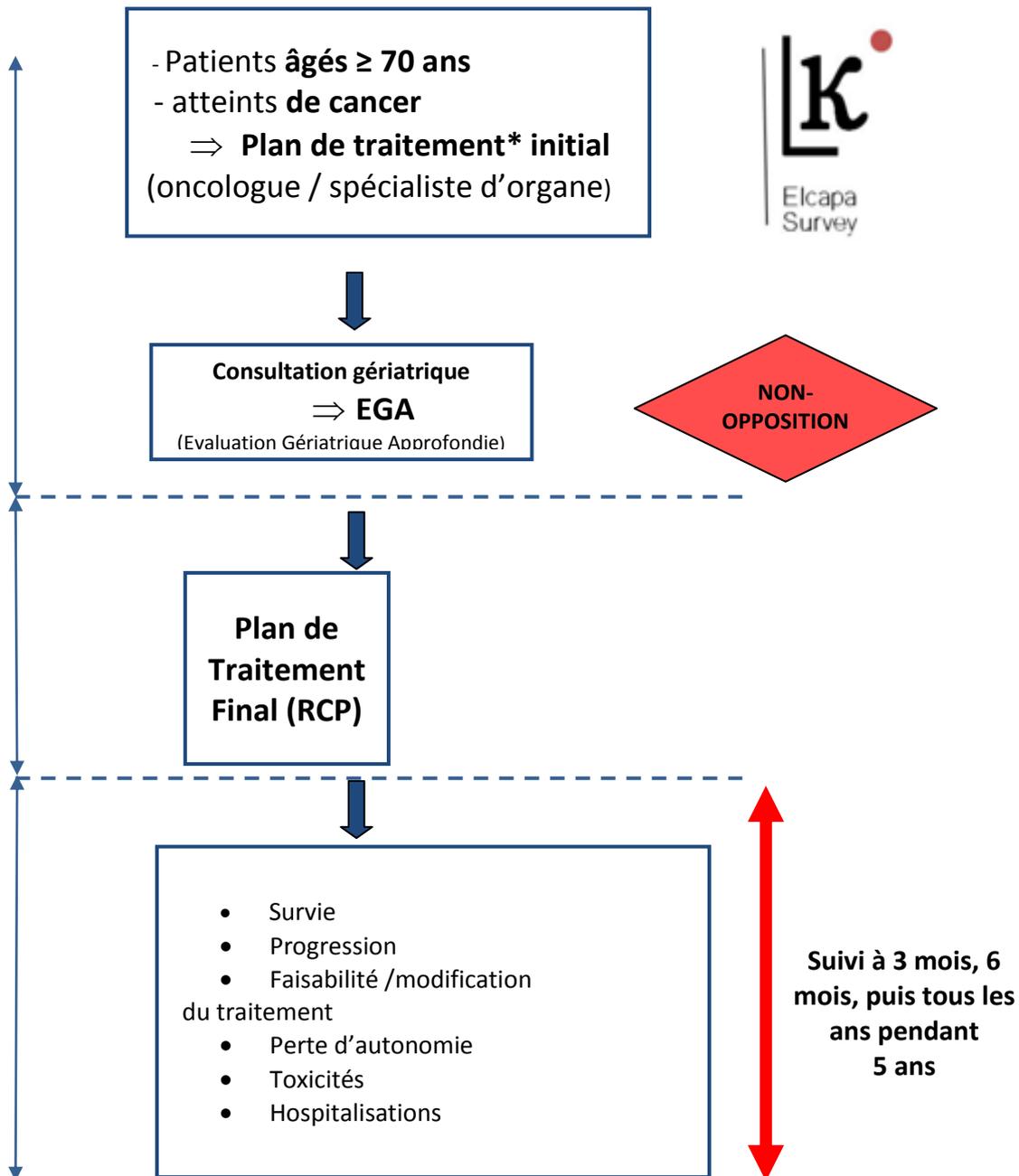


Figure 4. Déroulement de l'étude ELCAPA

* défini par la combinaison d'un ou plusieurs traitements anticancéreux
(chimiothérapie, chirurgie, hormonothérapie, radiothérapie)

3.1.7 Etude ELCAPA 03. Population étudiée

Chaque étude issue de la cohorte ELCAPA porte un numéro d'identifiant. Celle portant sur la faisabilité est ELCAPA 03.

Pour ELCAPA 03, les critères d'inclusion étaient :

- patients inclus dans la cohorte ELCAPA entre le 25 janvier 2007 et le 28 décembre 2010 dans les centres participant de l'hôpital Henri-Mondor ou de l'hôpital Paul Brousse,
- patients atteints d'un cancer solide,
- patients avec un plan de traitement anticancéreux spécifique décidé en RCP.

3.1.8 Variables étudiées

Parmi les données relatives au cancer, les variables étudiées étaient la localisation et le statut métastatique, la localisation métastatique et le nombre de métastases.

Les variables démographiques retenues étaient l'âge, le sexe, le statut marital, le lieu de vie et le fait d'avoir des aides à domicile ou le fait de vivre seul. Les variables étudiées concernant les domaines gériatriques étaient l'altération du statut fonctionnel mesuré par le PS et l'autonomie mesurée par l'ADL, les troubles de la mobilité mesurés par le risque de chute (timed get up and go et appui unipodal) et la présence de troubles de la marche, l'état nutritionnel mesuré par l'Albuminémie et le Mini Nutritionnal Assesment (MNA).

Les variables MMS et mini GDS ont été retenues pour l'analyse des troubles cognitifs et dépressifs. Les comorbidités analysées étaient l'existence d'une insuffisance cardiaque, d'une cardiopathie ischémique, d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), l'existence d'une hypertension artérielle (HTA), d'une insuffisance respiratoire, d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance hépatique. Le nombre et la sévérité de ces

comorbidités étaient évalués par le score Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G).

3.1.9 Événements étudiés

Les événements étudiés étaient:

- la faisabilité du plan de traitement et des différents modalités de traitement (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie et chimiothérapie),
- les causes de non faisabilité (toxicité, progression de la maladie, altération de l'état général ou décès, refus du patient de poursuivre le traitement).
- la mortalité à un an.

Pour la présente analyse ELCAPA-03, la date de point était le 28/12/2010. La base a été gelée le 28/06/2011. Du 25/01/2007 au 28/06/2011, une technicienne d'étude clinique a assuré régulièrement le suivi de la cohorte pour l'évaluation du critère de jugement et des causes de non faisabilité du traitement en dehors des toxicités.

3.1.10 Mesure des événements étudiés

3.1.10.1 Faisabilité du traitement

Le **plan de traitement anticancéreux** pour un patient correspondait à la combinaison d'un ou plusieurs des quatre traitements suivants: chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie décidés durant la RCP, basés sur la localisation tumorale et sur le statut métastatique ou non. La faisabilité du plan de traitement était définie par la faisabilité de l'ensemble des traitements composant le plan de traitement. La faisabilité de chaque type de traitement a été définie à priori par un comité d'experts (deux oncologues, un radiothérapeute, une gériatre et une pharmacienne).

Pour la chirurgie, la faisabilité correspondait à une chirurgie réalisée sans mortalité précoce dans les 30 jours (52).

Pour la radiothérapie et l'hormonothérapie, la faisabilité était définie par une dose totale reçue égale à la dose initialement prévue en RCP (36).

Pour la chimiothérapie, la faisabilité correspondait à un nombre de cycles réalisé égal au nombre de cycles prévus lors de la RCP en accord avec les recommandations françaises(53) et ce en l'absence de consensus international sur la durée optimale de la chimiothérapie (54, 55). Le nombre de cycles prévu variait selon le type de cancer et le statut métastatique : pour le cancer colorectal, il était de 12 cycles en cas de cancer localisé (22) et de 6 cycles en cas de statut métastatique. Pour les autres localisations, le nombre de cycle prévu était de 4 cycles en cas de statut non métastatique (35) et de 3 cycles en cas de métastases (56). L'ensemble des patients de la cohorte ELCAPA pour lesquels une indication de traitement a été décidée en RCP a été analysé. Les patients pour lesquels une indication de traitement a été décidée en RCP n'ayant pas débuté leur traitement (quel qu'il soit) ont été analysés dans le groupe non faisable. Les patients pour lesquels un traitement par chimiothérapie a été décidé en RCP mais n'ayant reçu aucun cycle de chimiothérapie ont été considérés comme des patients avec non faisabilité de la chimiothérapie au même titre que ceux qui ont commencé la chimiothérapie mais qui ont reçu un nombre de cycles inférieur au nombre de cycles prévu.

3.1.10.2 Molécules et toxicités

Les différentes molécules et les toxicités ont été recueillies à partir du logiciel de prescription des chimiothérapies des centres d'inclusion (Chimio 3.2.510811 Copyright 1996-2011 DIH-CHU Henri Mondor Créteil/ Paul Brousse) par la pharmacienne responsable des dispensations de chimiothérapie. Les toxicités ont été classées selon la classification « Common Terminologie Criteria for Adverse Events Version 4.0 ».

3.1.10.3 Décès

Les dates de décès étaient recueillies à partir du dossier médical et du serveur électronique médical du centre. Pour les patients non décédés dans le centre, un courrier systématique aux mairies des communes de naissance de ces patients a été envoyé pour obtenir les éventuelles dates de décès extrahospitaliers. La survie globale pour chaque patient correspondait soit : 1) au délai entre la date d'inclusion et la date de décès pour les décès survenus avant un an de suivi, soit 2) au délai entre la date d'inclusion et la date des dernières nouvelles. En cas de délai inférieur à 1 an entre la date d'inclusion et la date des dernières nouvelles, les patients ont été censurés à la date de dernières nouvelles. En cas de date de dernières nouvelles après 1 an, les patients ont été censurés à 1 an comme exclus-vivants. Les dates de dernière nouvelle étaient recueillies à partir du serveur électronique médical du centre d'inclusion (MediWebTMV. 4.0 - Copyright 1997-2008 DIH - CHU Henri Mondor, Créteil) ou par contact téléphonique au médecin traitant.

3.1.10.4 Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le calcul du nombre de sujets dans la cohorte ELCAPA a été effectué à partir du nombre de patients traités par chimiothérapie car les données de la littérature concernaient essentiellement des patients traités par chimiothérapie. Il n'existait pas de données de la littérature concernant la fréquence de faisabilité du traitement de manière globale permettant de calculer un effectif global.

De plus, nous sommes partis de l'hypothèse selon laquelle la chimiothérapie était le traitement avec la plus faible faisabilité. En utilisant une fréquence de faisabilité de la chimiothérapie attendue à 65 % en concordance avec la littérature (résultats variant entre 49% et 79%) selon les articles publiés (22, 23, 26, 29, 35, 57), un risque alpha de 0,05 et une précision d'estimation de 10 %, le nombre de sujets nécessaires dans le groupe de patients

avec indication de chimiothérapie était de 179. Avec 5% de perdus de vue, 188 patients étaient nécessaires dans le groupe avec indication de chimiothérapie.

3.2 Cohorte AGEVIM

3.2.1 Plan expérimental

La cohorte AGEVIM (**AGE**-Vess**Ie**-chi**M**iothérapie) est une cohorte rétrospective de patients âgés de 70 ans ou plus atteints d'un cancer de vessie métastatique avec indication de traitement par chimiothérapie décidé en RCP dans 3 centres de lutte contre le cancer (Léon Bérard à Lyon, Val d'Aurelle à Montpellier, Gustave Roussy à Villejuif) et un hôpital universitaire Henri Mondor à Créteil entre janvier 1999 et décembre 2011.

3.2.2 Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient :

- avoir un cancer de vessie à un stade métastatique avec confirmation anatomopathologique,
- être âgé de 70 ans ou plus,
- avoir débuté un traitement par chimiothérapie pour ce cancer dans un des centres,
- avoir des données de faisabilité du traitement par chimiothérapie.

Les critères de non inclusion étaient :

- l'absence de métastases sur le stade anatomopathologique,
- le fait de ne pas avoir débuté de chimiothérapie malgré une décision de protocole en RCP,
- le fait d'avoir réalisé un ou plusieurs cycles de chimiothérapie en dehors du centre pendant la période d'inclusion et au cours des 3 premiers cycles de traitement.

3.2.3 Aspects réglementaires.

L'étude a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes d' Ile de France IV de l'hôpital Saint Louis dans le cadre d'un Institutional Review Board (IRB) pour la publication des résultats.

3.2.4 Variables étudiées

A l'inclusion, les variables suivantes ont été recueillies : âge, sexe, caractéristiques de la tumeur au diagnostic et à l'inclusion (type histologique, stade TNM, grade selon la classification WHO/ISUP tumour-grading system (58), localisation et nombre de localisations métastatiques. Les traitements antérieurs reçus (chimiothérapie péri-opératoire, chirurgie, radiothérapie) ainsi que le protocole de chimiothérapie au moment de l'inclusion ont été aussi recueillis. Le statut fonctionnel était évalué par le PS, les comorbidités par l'index de Charlson, le tabagisme au moment du diagnostic par nombre de paquets années. Un statut fonctionnel non altéré a été défini par un PS < 2. Les données biologiques recueillies étaient l'hémoglobine en g/dL, l'albuminémie en g/L et la créatinine en $\mu\text{mol/l}$. Les insuffisances rénales modérée et sévère ont été définies respectivement par des clairances de la créatinine <60 mL/min and <30 mL/min. Ces clairances de la créatinine ont été estimées par MDRD Modification of the Diet in Renal Disease algorithm (59) selon les recommandations internationales de cancérologie urologique (56). Les protocoles de chimiothérapie ont été classés en 3 groupes : 1) **CCC** incluant les protocoles avec GC (Gemcitabine et Cisplatine) et MVAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicine, Cisplatine), 2) **GnC** incluant Gemcitabine et Carboplatine et les autres protocoles à base de platine en dehors des Cisplatines 3) **G** incluant Gemcitabine seule et les autres protocoles non CCC et GnC.

3.2.5 Evénements étudiés

3.2.5.1 *Non faisabilité de la chimiothérapie*

Le premier événement étudié était la non faisabilité de la chimiothérapie. Cet événement a été étudié uniquement chez les patients ayant débuté la chimiothérapie. La première mesure de la non faisabilité de la chimiothérapie était définie par un nombre de cycles réalisé inférieur à 3 (56). La deuxième mesure de non faisabilité de la chimiothérapie était définie par une Dose Intensité Relative (DIR) inférieure à 0,85. Les données de chimiothérapie (protocole, cycles et doses) ont été enregistrées prospectivement avec le logiciel de prescription des chimiothérapies des centres d'inclusions (Chimio 3.2.510811 Copyright 1996-2011) par les pharmaciens responsables des dispensations de chimiothérapie. Compte tenu d'erreurs de mesure probable et de l'importance des données manquantes pour les doses de chimiothérapie (64,8%), il a été décidé de ne plus analyser la deuxième mesure de faisabilité.

3.2.5.2 *Choix d'un protocole de chimiothérapie optimal ou adapté*

Le deuxième événement étudié était la fréquence de prescription du protocole CCC versus les autres protocoles.

3.2.5.3 *Décès*

Le dernier événement étudié était la survie globale à 1 an déterminée à partir des dossiers médicaux. Elle a été définie comme 1) le délai entre la date d'inclusion et le décès toute cause si le décès survenait avant 1 an ou 2) le délai entre la date d'inclusion et la date des dernières nouvelles si le patient était perdu de vue avant 1 an ou 3) le délai entre la date d'inclusion et la fin du suivi à 1 an. En cas de délai inférieur à 1 an entre la date d'inclusion et la date des dernières nouvelles, les patients ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

3.2.5.4 Réponse à la chimiothérapie

La réponse à la chimiothérapie a été évaluée après 3 cycles pour les patients ayant réalisé au moins 3 cycles ou à la fin du dernier cycle pour les autres patients. Cette réponse a été évaluée en utilisant les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Les patients ont été suivis pendant un an via le dossier médical, les comptes rendus de consultation de suivi, ou à l'aide des serveurs électroniques médicaux des centres d'inclusion.

3.3 Cohorte CORSAGE

3.3.1 Plan expérimental

La cohorte CORSAGE (COlorectal canceR, AGe and chemotherapy fEasability study) est une étude de cohorte rétrospective réalisée dans deux hôpitaux universitaires de la région parisienne : à Bobigny (hôpital Avicenne avec 584 lits) et à Créteil (groupe hospitalier Henri Mondor avec 906 lits) sur la faisabilité de la chimiothérapie dans le cancer colorectal de stade II et III.

3.3.2 Population étudiée

Les critères d'inclusion dans la cohorte CORSAGE étaient :

- être âgé de 18 ans et plus,
- avoir un **cancer colorectal stade II ou III** avec confirmation anatomopathologique ,
- avoir **commencé** un protocole de chimiothérapie par FOLFOX 6 modifié (correspondant à la prescription d'au moins un cycle de **FOLFOX 6 modifié** dans le logiciel Chimio 3.2.510811 Copyright 1996-2011) pour un **cancer colorectal stade II ou III,**
- à l'hôpital Henri Mondor ou à l'hôpital Avicenne,
- entre le 1^{er} janvier 2009 et le 26 février 2013.

L'inclusion des patients dans la cohorte s'est faite de manière consécutive. La date d'inclusion dans l'étude était la date de réalisation du premier cycle de FOLFOX 6 modifié retrouvé dans le logiciel de chimiothérapie (Chimio 3.2.510811 Copyright 1996-2011 DIH-CHU Henri Mondor Créteil/ DIH Avicenne Bobigny).

Les critères de non inclusion étaient :

- le fait de **ne pas avoir débuté le FOLFOX 6 modifié** malgré une décision de protocole en RCP,
- le fait d'avoir un autre protocole associé avec le FOLFOX 6 modifié,
- le fait d'avoir réalisé un ou plusieurs cycles de chimiothérapie en dehors du centre pendant la période d'inclusion et au cours des 12 premiers cycles de traitement,
- le fait d'avoir une découverte de localisations métastatiques en cours de traitement.

Le protocole FOLFOX 6 modifié comprenait de la leucovorin 400 mg/m²/jour et de l'oxaliplatine 85 mg/m² en perfusion de 2 heures le 1er jour suivi d'un bolus de 5FU 400 mg/m² et d'une infusion de 5FU de 2400 mg/m² pendant 46h (60). Les cycles étaient répétés toutes les 2 semaines pour un total de 12 cycles.

3.3.3 Aspects réglementaires

L'étude a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes IX d'Ile de France (Henri Mondor) dans le cadre d'un avis Institutional Review Board (IRB) pour la publication des résultats.

3.3.4 Variables recueillies à l'inclusion

L'ensemble des données a été extrait des dossiers médicaux informatisés (MediWebTMV. 4.0 - Copyright 1997-2008 DIH-APHP, Paris, France). Les données socio-démographiques comprenaient le centre, l'âge et le sexe. Les données concernant le cancer comprenaient la localisation du cancer (colon ou rectum) et le stade (II à bas ou haut risque ou stade III). Nous avons aussi recueilli l'IMC en Kg/m², la mesure de statut fonctionnel (PS: 0, 1, ou ≥ 2), l'index de Charlson et le nombre de médicaments quelle que soit la classe thérapeutique. La dénutrition a été définie par un IMC <21 Kg/m² pour les patients âgés de 70 ans et plus et par

un IMC <18.5 kg/m² chez les patients de moins de 70 ans. Un statut fonctionnel non altéré a été défini par un PS < 2(61).

3.3.5 Suivi

Les données de chimiothérapie (date des cycles et dose de chaque molécule à chaque cycle) ont été enregistrées prospectivement avec le logiciel de prescription des chimiothérapies des centres d'inclusion (Chimio 3.2.510811 Copyright 1996-2011 DIH-CHU Henri Mondor, Créteil/ DIH CHU Avicenne, Bobigny) par les pharmaciens responsables des dispensations de chimiothérapie. Les doses de 5FU et d'oxaliplatine données à chaque cycle et les causes de modification de dose incluant les toxicités ont été recueillies à partir du logiciel de prescription de chimiothérapie et des dossiers médicaux électroniques (MediWebTMV. 4.0 - Copyright 1997-2008 DIH - CHU Henri Mondor, Créteil/ DIH - CHU Avicenne, Bobigny). Les toxicités ont été gradées selon la classification (Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE , v4.03)(62), mais elles n'ont été recueillies qu'en cas de diminution de dose ou d'arrêt d'oxaliplatine et non à chaque cycle indépendamment du critère de jugement. Pour les patients ayant reçu plusieurs lignes de FOLFOX 6 modifié, seule la première ligne de FOLFOX 6 a été recueillie. Le nom du médecin prescripteur de chaque cycle de FOLFOX 6 a été recueilli puis anonymisé pour les analyses.

3.3.6 Recueil des données

Les données ont été recueillies dans chaque centre dans une base de données électronique.

3.3.7 Mesure des événements étudiés

3.3.7.1 *Non faisabilité de la chimiothérapie*

Nous avons défini 3 mesures de non faisabilité de chaque molécule (5FU et oxaliplatine) du protocole FOLFOX 6 modifié :

- 1) la première mesure était la réduction de la dose de chimiothérapie au 1er cycle d'au moins 15 % par rapport à la dose initialement prévue en RCP (63),
- 2) la deuxième mesure était l'arrêt de la molécule de chimiothérapie définie par un nombre de cycles inférieur à 12 en accord avec les recommandations françaises et internationales qui définissent un protocole complet de FOLFOX 6 modifié par la faisabilité de 12 cycles (22),
- 3) la troisième mesure était définie par une Dose Intensité Relative (DIR) inférieure à 0,85 (63-66), la DIR étant le rapport entre la dose intensité observée et la dose intensité standard de chaque molécule.

Les patients n'ayant pas débuté leur traitement par chimiothérapie n'ont pas été analysés pour la faisabilité de la chimiothérapie.

3.3.7.2 Décès

La survie globale à 1 an a été déterminée à partir des dossiers médicaux. Elle a été définie comme : 1) le délai entre l'initiation du traitement et le décès toute cause si le décès survenait avant 1 an, ou 2) le délai entre l'initiation du traitement et la date des dernières nouvelles si le patient était perdu de vue avant 1 an ou 3) le délai entre l'initiation du traitement et la fin du suivi à 1 an. En cas de délai inférieur à 1 an entre la date d'inclusion et la date des dernières nouvelles, les patients ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

Tableau 2. Principales variables étudiées au sein des 3 cohortes

	Cohorte ELCAPA	Cohorte AGEVIM	Cohorte CORSAGE
Age	≥ 70 ans	≥ 70 ans	A partir de 18 ans
Localisation cancéreuse	Cancer solide	Cancer de vessie	Cancer du colon
Statut	Non métastatique et métastatique	Métastatique	Non métastatique
Traitement (s) étudié(s)	Chirurgie, Radiothérapie, Hormonothérapie, Chimiothérapie	Chimiothérapie	Chimiothérapie
Mesure de l'autonomie/ du statut fonctionnel	Performance Status Activity of Daily Living	Performance Status	Performance Status
Mobilité/Risque de chute	Timed Get up and Go / Appui monopodal		
Etat nutritionnel	Mini Nutritionnal Assesment (MNA) Critères HAS dénutrition * Albuminémie	Albuminémie	Indice de Masse Corporelle
Etat cognitif	Mini Mental State		
Etat thymique	Mini Geriatric Depression Scale		
Comorbidités	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS G)	Index de Charlson	Index de Charlson Nombre de médicaments

Abréviations : HAS, Haute Autorité de Santé ; * Critère composite défini par la présence d'un ou plusieurs des critères suivants: perte de poids ≥ 5 % en 1 mois ou ≥ 10 % en 6 mois, IMC < 21, Albuminémie < 35 g/l, MNA < 17. Si un ou plusieurs critères sont manquants mais qu'il existe au moins un critère altéré, le patient est considéré comme dénutri.

3.4 Plan d'analyse

3.4.1 Description de la population étudiée

Les caractéristiques à l'inclusion de chaque cohorte ont été décrites par des moyennes (± 1 écart-type) ou des médianes (25-75^{ème} percentiles) pour les variables quantitatives, selon leur distribution et par des effectifs (%) pour les variables qualitatives.

3.4.2 Analyse de la faisabilité.

La fréquence de faisabilité de traitement dans chaque cohorte a été calculée avec son Intervalle de Confiance à 95% (IC95%) avec une approximation par la loi binomiale pour les petits échantillons (effectifs étendus <5).

3.4.3 Analyse univariée des facteurs associés à la faisabilité des traitements

Nous avons réalisé une analyse univariée étudiant l'association entre les différentes variables explicatives (caractéristiques sociodémographiques, oncologiques et gériatriques) et chaque variable de faisabilité du traitement. Nous avons utilisé pour les variables quantitatives le test T de Student ou le test de Wilcoxon non paramétrique et les tests du χ^2 ou exact de Fisher pour les variables qualitatives selon les distributions des variables et selon les effectifs attendus. Pour les variables quantitatives, un ajustement local par découpage des variables continues en classes a été réalisé. Nous avons ensuite créé pour l'étude de ces variables quantitatives, des modèles emboîtés avec un Modèle 1 modélisant sous forme linéaire la relation entre la variable à expliquer faisabilité et la variable quantitative étudiée transformée en variable qualitative ordonnée et un modèle 2 avec la variable quantitative étudiée décomposée en variables indicatrices. Les classes choisies étaient soit celles connues dans la littérature, pour le MMS, le MNA et la clairance de la créatinine par exemple, soit des classes définies à partir des quartiles de la variable considérée. Pour l'âge, devant l'absence de

consensus concernant les seuils à utiliser (65 ans ou 70 ans ou 75 ans) (67) et compte tenu de la perte d'information (perte de puissance et risque de confusion résiduelle) secondaire à la dichotomisation de l'âge en 2 classes (68), nous avons choisi de découper l'âge en 3 classes dans les populations dans lesquelles l'âge ne pouvait être gardé statistiquement en continu. Les classes d'âge <65 ans, [65-70[ans, et ≥ 70 ans ont été utilisées dans la cohorte tout âge CORSAGE et les classes [70-75[ans, [75-80[ans et ≥ 80 ans dans la cohorte de patients d'au moins 70 ans AGEVIM. Un test de la linéarité par comparaison des modèles emboîtés par le rapport de vraisemblance a été ensuite réalisé ainsi qu'un ajustement global par la méthode des polynômes fractionnaires. Les meilleurs polynômes fractionnaires retenus étaient ceux qui avaient la plus grande vraisemblance. En l'absence d'écart à la linéarité ou en cas de polynôme fractionnaire retenu d'ordre 1, les variables ont été gardées en continu pour les analyses. En cas d'écart à la linéarité ou en cas de polynôme fractionnaire retenu d'ordre supérieur à 1, les variables quantitatives ont été transformées.

3.4.4 Analyse de la relation entre l'âge et les variables étudiées

La relation entre les différentes variables étudiées (explicatives et à expliquer) et les classes d'âge choisies (comme expliqué précédemment) ont été comparées 2 par 2 après comparaison post hoc après correction de Bonferroni à partir de la formule où le degré de signification α_b après correction était égal à α/c où c était le nombre de comparaison effectuées avec un coefficient α à 0,05. Par exemple, dans la cohorte CORSAGE, $c=3$ d'où $\alpha/c=0,017$, les associations étaient significatives en cas de $\alpha_b < 0,017$.

3.4.5 Analyse bivariée

Nous avons d'abord recherché des corrélations entre variables qualitatives par le χ^2 et le V de Cramer (69). Pour les variables quantitatives, nous avons d'abord réalisé une matrice de corrélation afin d'évaluer l'intensité, la forme et le sens de la relation entre les couples de

variables. Puis selon le type de relation, pour les variables quantitatives, nous avons utilisé le test paramétrique du coefficient de corrélation de Pearson (r) ou le test non paramétrique de Spearman (ρ) selon leur distribution. Lorsque le test de significativité du coefficient de corrélation était inférieur à 0,05 ; les deux variables étaient considérées comme fortement corrélées et n'étaient pas introduites dans le même modèle. Nous avons préféré utilisé le test de significativité du coefficient d'interaction plutôt que de définir un seuil à partir duquel les variables sont considérées comme fortement corrélées. En effet, le seuil dépendant des effectifs entre les variables ne peut pas être utilisé seul.

Les interactions ont été ensuite recherchées par comparaison des Odd Ratio (OR) selon les strates définies par les différents niveaux des facteurs étudiés et par un test du coefficient de la variable d'interaction.

Enfin, nous avons ensuite effectué une analyse bivariée à la recherche de facteurs de confusion entre les variables.

3.4.6 Analyse de la probabilité de prescription de traitement

Au sein des cohortes qui comportaient plusieurs types de traitement (cohorte ELCAPA et AGEVIM), les caractéristiques des patients ont été comparées selon les groupes de traitements (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie) pour la cohorte ELCAPA et (les protocoles CCC, GnC et G) pour la cohorte AGEVIM. Lorsque le type de traitement était en 2 classes, nous avons utilisé comme mentionné plus haut le test T de Student ou le test de Wilcoxon non paramétrique pour les variables quantitatives et les tests du Khi-Deux ou exact de Fisher pour les variables qualitatives. Lorsque le type de traitement était une variable explicative en 3 classes (CCC, GnC et G comme dans la cohorte AGEVIM), les caractéristiques des patients entre les 3 groupes ont été comparées à l'aide du χ^2 de Pearson pour les variables qualitatives et à l'aide d'analyse de variance ANOVA ou à l'aide

du test de Kruskal Wallis selon la distribution des variables. Les tendances ont été testées par le χ^2 ou le test des rangs de Wilcoxon.

La relation entre les différents types de traitement et les classes d'âge choisies (comme expliqué précédemment) ont été comparées 2 par 2 après comparaison post hoc après correction de Bonferroni comme détaillées dans l'analyse univariée.

Un score de propension (70) a été construit pour chaque variable traitement dans les cohortes afin de limiter le biais de confusion lié au fait que les traitements n'ont pas été randomisés.

Dans ces études non expérimentales, les caractéristiques des patients à l'inclusion (en préthérapeutique) pouvaient en effet être différentes en fonction du choix de traitement et être responsables d'un biais d'indication. Le but de ces scores de propension était de réduire le biais dans l'estimation de l'effet du traitement sur les événements étudiés (faisabilité et survie) dans ces deux cohortes. Ces scores de propension ont été construits à partir des variables significativement associées aux indications de traitement pour les indications de traitement elles même associées à l'évènement étudié en multivarié au seuil $p < 0,05$. Afin de s'assurer de la validité des variables utilisées pour calculer ce score de propension, deux méthodes ont été analysées. La première méthode a analysé l'homogénéité des OR en fonction de chaque strate de score de propension. La deuxième méthode a calculé la discrimination du modèle à partir de l'aire sous la courbe ROC, un estimateur de la probabilité de concordance du C index.

Un C Index à 0,80 était considéré comme une confirmation d'un bon modèle de construction du score de propension. Une fois que le score de propension a été estimé dans les 2 cohortes, ce score de propension a été inclus dans le modèle mesurant l'effet du traitement sur les événements étudiés (faisabilité et survie) comme une covariable d'ajustement.

3.4.7 Analyse multivariée des facteurs associés à la faisabilité des traitements

Nous avons effectué une analyse multivariée par un modèle de régression logistique ajustée d'une part systématiquement sur le centre pour les 3 cohortes étudiées multicentriques et d'autre part sur les facteurs associés aux différentes mesures de faisabilité des traitements retenus en univarié au seuil $<0,15$. Pour chaque couple de variables corrélées, nous avons réalisé un premier modèle multivarié avec la première variable corrélée et un deuxième modèle multivarié avec la deuxième variable corrélée. Nous avons ensuite effectué une comparaison des différents modèles les plus pertinents en multivarié par test du rapport de vraisemblance pour les modèles emboîtés et par le BIC (Critère d'Information Bayésien) pour les modèles non emboîtés. La calibration des modèles a été évaluée par le test de Hosmer-Lemeshow, leur discrimination par les aires sous la courbe ROC.

3.4.8 Analyses de sensibilité

Au sein de la cohorte ELCAPA, nous avons réalisé deux analyses de sensibilité. La première a analysé, au sein du groupe de patients avec métastases ayant réalisé au moins 1 cycle de chimiothérapie, la fréquence de faisabilité en excluant les patients avec progression de la maladie cancéreuse ou refus de continuer. La deuxième a comparé les facteurs associés à la non faisabilité entre la population n'ayant reçu aucun cycle de chimiothérapie à celle ayant reçu au moins un cycle de chimiothérapie.

3.4.9 Analyse de l'effet prescripteur

Nous avons testé l'hypothèse qu'il pouvait exister une pratique différente de prescription de la chimiothérapie selon le médecin prescripteur (concernant notamment les réductions de dose) (71). Nous avons pris en compte la nature hiérarchique des données en supposant que chaque patient (niveau 1) était rattaché à un prescripteur (niveau 2). Nous avons construit un modèle logistique multiniveau vide (sans variable explicative). Nous avons ensuite construit un

deuxième modèle en ajoutant les variables explicatives liées au patient au niveau 1. Nous avons ensuite introduit un troisième modèle avec les variables explicatives liées au médecin prescripteur au niveau 2. A partir du Modèle 1, nous avons ainsi quantifié la variance inter prescripteurs (72). Nous avons testé un modèle avec intercept aléatoire à partir de l'hypothèse selon laquelle les patients avec les mêmes caractéristiques initiales n'avaient pas la même prescription selon le prescripteur. Nous avons aussi testé un intercept et une pente aléatoires à partir de l'hypothèse supplémentaire selon laquelle certains prescripteurs auraient des pratiques différentes indépendantes des caractéristiques des patients (73). Ces modèles nous ont permis une estimation des Odd Ratio ajustés avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

3.4.10 Analyse de l'association entre la faisabilité et la mortalité à un an

Initialement, nous avons étudié l'association entre le décès toutes causes à un an et la faisabilité des traitements dans chaque cohorte par une courbe de survie de Kaplan Meier et le test du Log Rank. Les Hazard Ratios (HR) ont été calculés avec leurs IC à 95% pour estimer les risques relatifs. La log linéarité des variables quantitatives a été testée graphiquement à l'aide des résidus de Martingale. Nous avons testé l'hypothèse des hasards proportionnels graphiquement et par le test des résidus de Schoenfeld pour les variables fixes à l'inclusion en dehors de la faisabilité. En effet, la faisabilité n'étant pas une variable fixe recueillie à l'inclusion, le rapport des risques instantanés ne pouvait plus être supposé proportionnel. La variable faisabilité a donc été analysée comme une variable dépendante du temps à changement unique (variable prenant en compte la modification de l'exposition du sujet au cours de son suivi) (74). Un modèle de Cox a été ensuite construit pour l'analyse multivariée. La discrimination a été évaluée en utilisant le C de Harell. Une analyse de sensibilité a été effectuée par l'exclusion des patients décédés dans le premier mois après l'inclusion.

Secondairement, compte tenu des difficultés à interpréter la liaison causale entre la faisabilité et la mortalité compte tenu d'une part des biais générés par une analyse de survie

par modèle de Cox lorsque la variable analysée est un facteur de confusion dépendant du temps (ici la faisabilité) et d'autre part par le fait que certaines caractéristiques associées à la faisabilité sont aussi associées au type de traitement choisi (type de chimiothérapie dans la cohorte AGEVIM) et à la mortalité, nous avons décidé de réaliser des **graphiques acycliques orientés** (GAO) (75). Ceci afin d'avoir un support qualitatif à l'étude des relations causales dans nos cohortes.

3.4.11 Prise en compte des données manquantes

Il n'a pas été réalisé d'imputations des données manquantes au sein des 3 cohortes.

Tous les tests étaient bilatéraux et le seuil de significativité était 0,05.

4 Résultats.

4.1 Cohorte ELCAPA

4.1.1 Population étudiée

La figure 5 représente le diagramme de flux de la population étudiée. Sur les 421 patients éligibles pour l'étude, le critère de jugement principal, la faisabilité du traitement était renseignée pour 385 patients.

Pour les variables quantitatives, âge, PS, ADL, MMS, mini-GDS, MNA, Albuminémie, CIRS-G, clairance de la créatinine et CRP, nous avons créé deux modèles emboîtés comme détaillé dans la méthode afin de définir la meilleure modélisation de la variable pour les analyses (en continu ou en classes). Nous avons créé tout d'abord 1) un Modèle 1 modélisant sous forme linéaire la relation entre la variable à expliquer faisabilité et la variable quantitative étudiée transformée en variable qualitative ordonnée et 2) un Modèle 2 avec la variable quantitative étudiée décomposée en variable indicatrices.

Pour les variables quantitatives âge, MMS, MNA, CIRS-G, Albuminémie, CRP et la clairance de la créatinine, il n'existait pas d'écart à la linéarité. Pour ces variables, les polynômes ayant la meilleure vraisemblance étaient des polynômes d'ordre 1. Ces variables ont donc été gardées en continu pour les analyses. Pour les variables PS, ADL et mini GDS compte tenu d'un écart à la linéarité, elles ont été traitées en variables catégorielles pour les analyses. Les classes choisies étaient celles connues dans la littérature, pour le PS (<2 définissant un statut fonctionnel non altéré), pour l'ADL (>5 définissant une autonomie non limitée) et pour le mini-GDS (<1 pour absence de syndrome dépressif).

Les caractéristiques de la population analysable (n=385) ont été comparées à celles de la population pour laquelle le critère de jugement n'était pas renseigné (n=36) pour quantifier l'éventuel biais de sélection. Les patients non analysables étaient respectivement plus âgés (moyenne âge $82,5 \pm 4,9$ ans) et moins autonomes (médiane ADL = 5,7 ; Q1-Q3 = [3,5-6]) que dans la population analysable ($78,9 \pm 5,4$ ans ; $p = 0,001$) (médiane ADL = 6 ; Q1-Q3 = [5,5-6] ; $p < 0,001$). Il n'existait pas de différence significative pour les autres caractéristiques de la population.

4.1.2 Description de la population étudiée

Les caractéristiques initiales des patients analysés sont présentées dans le tableau 3. Au total, il y avait 16 localisations de cancer différentes que nous avons regroupées en 6 grandes localisations pour que les effectifs soient suffisants : colorectal, sein, digestif en dehors de colorectal (œsophage, estomac, pancréas et hépatique, dont voies biliaires), voies urinaires, prostate et autres localisations (ovaires, endomètre, peau, poumon, système nerveux central, voies aérodigestives supérieures et primitif inconnu). Parmi les 181 patients (47%) au stade métastatique, la localisation métastatique était connue pour 171: 101(59%) avaient des métastases hépatiques, 57 (33%) des métastases osseuses, 55 (32%) des métastases pulmonaires, 25 (15%) une carcinose péritonéale. Quarante-et-un (23%) patients avaient des localisations métastatiques multiples.

La majorité des patients étaient autonomes (79 % avec un score ADL > 5) et n'avaient pas de troubles cognitifs (88 % avec un MMS \geq 24). Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'insuffisance rénale (54% ; n=208), sévère pour 28 patients (13%) suivie de l'hypertension artérielle (62%, n=240), du diabète (22% ; n=83), de la cardiopathie ischémique (19%; n=75) et de l'insuffisance cardiaque (12% ; n=48). Deux cent soixante-dix-sept (72%) patients avaient des troubles de la vue et 159 (41%) des troubles de l'audition. L'information était manquante pour les troubles de la vue pour 97 patients et manquante pour les troubles de l'audition pour 96 patients. La quasi-totalité des 385 patients (92% ; n=355) vivaient à domicile. Six patients (2 %) étaient sous protection juridique.

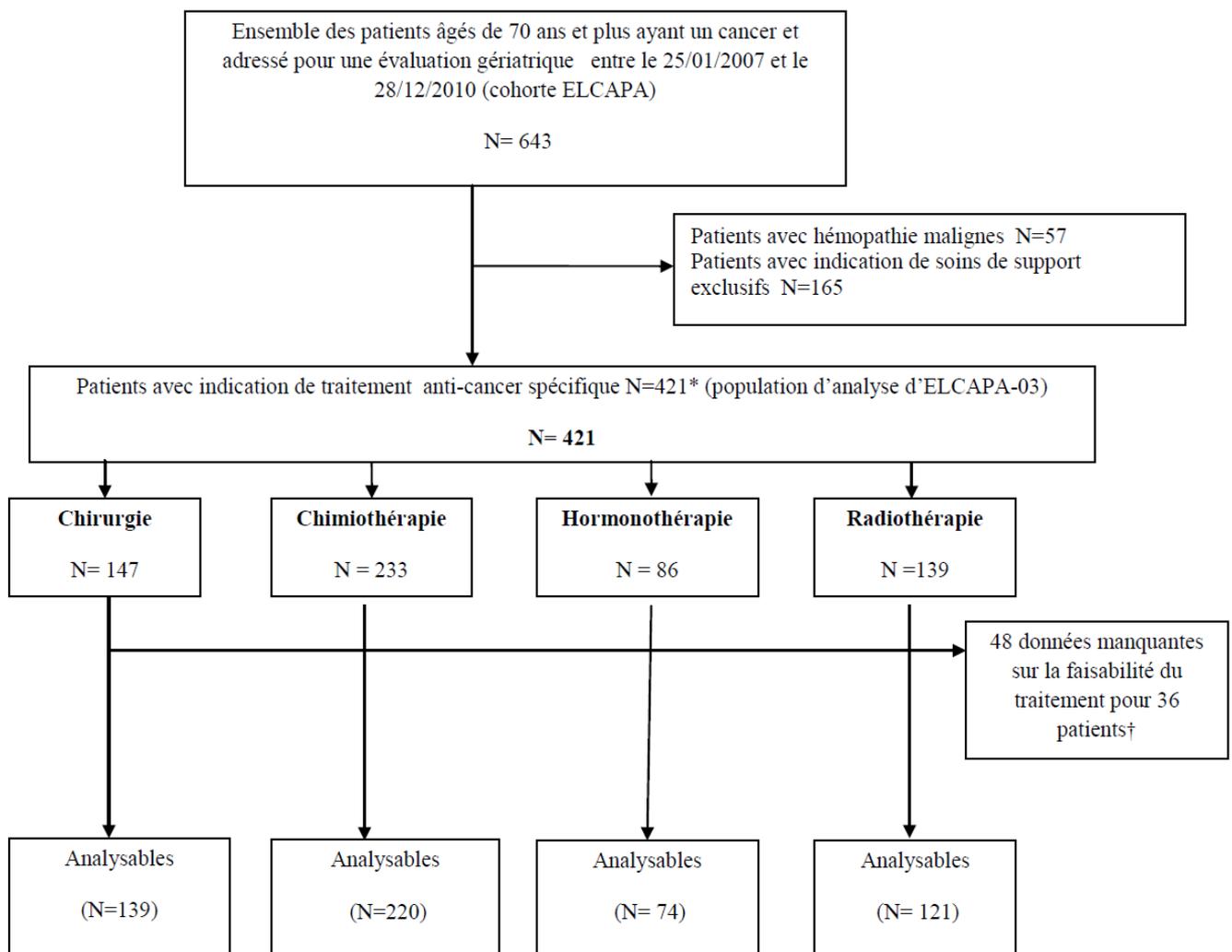


Figure 5. Diagramme de flux de la population étudiée : étude ELCAPA03

Abréviation : RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

*La somme des effectifs par traitement est supérieure à 421 car plusieurs traitements pouvaient être associés chez un même patient.

†Certains patients avaient des données manquantes pour 2 ou plus des différentes modalités de traitement

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'analyse de la faisabilité des traitements : étude ELCAPA 03

Caractéristiques des patients		n=385
Age (années)		78,9± 5,4
Sexe masculin		184(47,8)
Caractéristiques tumorales		
Localisation	colorectale	110 (28,6)
	sein	89(23,1)
	digestive non colorectale*	74(19,2)
	Voies urinaires†	51(13,2)
	prostate	42(10,9)
	autres localisations‡	19(4,9)
Adénopathies (n=309) §		182 (58,9)
Statut métastatique		181(47,0)

Les données sont exprimées en n(%) pour les variables quantitatives, en moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives sauf mention contraire.

* (Esophage, Estomac, pancréas, voies biliaires et foie)

† Rein, vessie et voies urinaires.

‡ Ovaies, utérus, peau, poumon, tête et cou et primitif inconnu

§ Lorsqu'il y avait des données manquantes pour une variable, nombre de patients pour qui les données étaient disponibles

Tableau 3 (suite) : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'analyse de la faisabilité des traitements : étude ELCAPA 03

Caractéristiques des patients		n=385
Environnement social	Seul à domicile	139(36,1)
	Non marié ou non accompagné	178(46,2)
	Aides à domicile (n=382) §	118(30,9)
Etat fonctionnel/autonomie	PS ≥2	155(40,2)
	ADL (médiane, Q1-Q3)	6 [5,5-6]
	ADL ≤5	81(21,0)
Mobilité	Trouble de la marche	133 (34,5)
	Risque de chute I (n=377) §	178(47,2)
Etat cognitif	MMS (médiane, Q1-Q3) (n=317)§	28 [26-29]
	MMS < 24/30 (n=317) §	39 (12,3)
	Mini GDS ≥ 1 (n=383) §	107(27,9)
Etat nutritionnel	Dénutrition ¶ (n=140) §	130 (92,9)
	MNA (médiane, Q1-Q3) (n=361) §	23 [19,5-25,5]
	MNA ≤ 23,5 (n=361)	151 (41,8)
	Albumine (g/L) (médiane, Q1-Q3) (n=268) §	36 [30,3-41,0]
Comorbidités	Incontinence urinaire et/ou fécale	23 (6,0)
	Nombre de médicaments per os (médiane, Q1-Q3) (n=382) §	5 [3-8]
	CIRS-G (médiane, Q1-Q3) (n=316) §	14 [11-17]
	Clairance de la créatinine (Cockcroft), (médiane, Q1-Q3) (n=345) §	53,7 [41,2-69,7]
Variables biologiques	CRP (mg/L) (médiane, Q1-Q3) (n=207) §	8,5 [4,8-37]

Les données sont exprimées en n(%) pour les variables quantitatives, en moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives sauf mention contraire.

Abréviations : EGA : Evaluation Gériatrique Approfondie ; Q1 : 1er quartile ; Q3 : 3ème quartile ; PS : Performance Status ; ADL : Activities of Daily Living; MMS : Mini Mental State Evaluation; mini-GDS : mini Geriatric Depression Scale, MNA : Mini Nutritional Assessment, CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics ; CRP : Protéine C Réactive

§ Lorsqu'il y avait des données manquantes pour une variable, nombre de patients pour qui les données étaient disponibles

¶ défini par un timed get-up-and-go >20 secondes et/ou appui unipodal <5 secondes sur l'un des pieds ou les deux

¶ dénutrition définie par la présence d'un ou plusieurs de ces critères : perte de poids ≥ 5 % en 1 mois, ou ≥ 10 % en 6 mois, Indice de Masse Corporelle <21, Albuminémie <35g/l, Mini Nutritional Assessment <17.

Les différents plans de traitement proposés à l'issue de la RCP sont présentés dans le tableau

4. Toutes les combinaisons de traitement étaient présentes de la chirurgie seule à l'association chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie.

Sur les **15 plans de traitement possibles**:

- 8 comportaient de la chimiothérapie, seule (pour 143 patients *i.e* 37,1%) ou en association
- 8 comportaient de la chirurgie, seule (pour 67 patients *i.e* 17,4%) ou en association
- 8 comportaient de la radiothérapie, seule (pour 30 patients *i.e* 7,8%) ou en association
- 8 comportaient de l'hormonothérapie, seule (pour 19 patients *i.e* 4,9%) ou en association
- 8 (2,1%) patients avaient un plan de traitement associant chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie

Parmi les 220 patients avec indication de chimiothérapie décidée en RCP, 9 (4,1%) patients ont reçu une thérapie ciblée (seule pour 5 patients).

4.1.3 Faisabilité des traitements anticancéreux

La **faisabilité globale** du plan de traitement était de **86,8 % (IC 95% : 82,1-91,5%)** pour les patients **sans métastase** et de **65,7 % (58,8-72,7)** pour les patients **avec métastases**. (Tableau 5). La majorité des patients pour qui le traitement n'a pas été faisable avaient de la chimiothérapie : 21 patients dans le groupe avec métastases (seule pour 7 patients et combinée pour 14 patients) et 58 dans le groupe sans métastase (seule pour 47 patients et combinée pour 1).

Tableau 4. Plans de traitement à l'issue de la RCP : étude ELCAPA 03

Plan de traitement* (N=385)	Patients sans métastase	Patients avec métastases
	(n=204) N (%)	(n=181) N (%)
Chirurgie seule	59(28,9)	8(4,4)
plus chimiothérapie	15(7,3)	9(5)
plus chimiothérapie plus radiothérapie	8(3,9)	2(1,1)
plus chimiothérapie plus radiothérapie plus hormonothérapie	6(2,9)	2(1,1)
plus hormonothérapie	7(3,4)	0(0,0)
plus radiothérapie plus hormonothérapie	10(4,9)	0(0,0)
plus chimiothérapie plus hormonothérapie	1(0,5)	0(0,0)
plus radiothérapie	10(4,9)	2(1,1)
Chimiothérapie† seule	32(15,7)	111(61,3)
plus radiothérapie	13(6,3)	12(6,6)
plus radiothérapie and hormonothérapie	1(0,5)	5(2,8)
plus hormonothérapie	0(0)	3(1,7)
Radiothérapie seule	20(9,8)	10(5,5)
plus hormonothérapie	16(7,8)	4(2,2)
Hormonothérapie seule	6(2,9)	13(7,2)

* combinaison d'un ou plus des quatre traitements suivants: chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie décidé durant la RCP

† La variable chimiothérapie comprend aussi les thérapies ciblées

Tableau 5. Faisabilité des différents traitements : étude ELCAPA-03

	Patients sans métastase (n=204)			Patients avec métastases (n=181)		
	N	(%)	[IC 95%]	N	%	[IC 95%]
Plan de traitement global*	177/204	86,8	[82,1-91,5]	119/181	65,7	[58,8-72,7]
Chirurgie †	111/116	95,7	[90,3-98,6]	19/23	82,6	[61,2-95,1]
Chimiothérapie†	55/76	72,4	[62,1-82,6]	85/144	59,0	[50,9-67,1]
Hormothérapie†	46/47	97,9	[88,7-100,0]	23/27	85,2	[66,3-95,9]
Radiothérapie†	81/84	96,4	[90-100,0]	37/37	100,0	[90,5-1,0]

IC 95% Intervalle de confiance à 95% avec une approximation par la loi binomiale pour les petits échantillons (effectifs attendus <5)

* combinaison d'un ou plus des quatre traitements suivants: chirurgie, chimiothérapie (+/- thérapie ciblée), hormonothérapie, radiothérapie décidé durant la RCP (voir Tableau 3)

† Certains patients avaient une indication de 2 traitements ou plus. Pour cette raison, la somme des effectifs des 4 traitements (chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie et radiothérapie) est supérieure à 385.

Les raisons de non faisabilité des différents traitements sont détaillées dans le tableau 6. Parmi les 9 patients décédés avant d'avoir commencé la chimiothérapie, tous avaient des métastases et 7 avaient de la chimiothérapie seule prévue.

Parmi ces 9 patients décédés :

- 5 avaient un cancer du pancréas en occlusion avec une chimiothérapie par gemcitabine seule prévue ; compte tenu d'une dégradation rapide de leur état général, la chimiothérapie n'a pu être débutée pour ces patients,
- 3 patients (avec respectivement un cancer colorectal, un cancer de la prostate et un cancer de l'estomac) avaient une altération majeure de l'état fonctionnel (PS=3-4),
- 1 patient est décédé en post opératoire de complications chirurgicales de l'intervention sur son cancer colorectal.

Etant donné le faible nombre d'événements pour la non faisabilité de la chirurgie (n=5 dans le groupe sans métastase et n=4 dans le groupe avec métastases), de la radiothérapie (n=3 dans le groupe sans métastase) et l'hormonothérapie (n=1 dans le groupe sans métastase, n=4 dans le groupe avec métastases), l'analyse explicative des facteurs associés à la faisabilité du traitement a été conduite uniquement pour la chimiothérapie.

Tableau 6. Motifs de non faisabilité des traitements anticancéreux : étude ELCAPA 03

Traitement prévu (N1/N2)	Patients sans métastase (N=204)	Patients avec métastases (N=181)
Chirurgie (116/23)	Refus du patient (n=3), décès dans les 30 jours post opératoires (n=2)	Refus du patient (n=1), altération de l'état général (n=1), décès dans les 30 jours post opératoires (n=2)
Chimiothérapie (76/144)	<p><u>Patients n'ayant reçu aucun cycle</u> (n=8): refus du patient (n=4), motif inconnu (n=4)</p> <p><u>Patients ayant reçu au moins 1 cycle</u> (n=13): toxicité gastrointestinale de grade III[†] (n=7), stabilisation de la maladie (n=1), altération de l'état général[‡] (n=1), motif inconnu (n=4)</p>	<p><u>Patients n'ayant reçu aucun cycle</u> (n=24): refus du patient (n=5), altération de l'état général (n=6), décès* (n=9), motif inconnu (n=4)</p> <p><u>Patients ayant reçu au moins 1 cycle</u> (n=35): refus du patient (n=1), toxicité gastrointestinale de grade III[†] (n=9), progression de la maladie (n=4), décès (n=5), altération de l'état général (n=8), motif inconnu (n=8)</p>
Hormonothérapie (48/23)	Progression locale de la maladie (n=1)	Décès (n=1), progression de la maladie (n=2), refus du patient (n=1)
Radiothérapie (90/31)	Refus du patient (n=2), toxicité (n=1)	

Abréviations : N1, nombre de patients sans métastase; N2 nombre de patients avec métastases

*dans le mois suivant l'inclusion

†diarrhée

‡secondaire à une fracture humérale

4.1.4 Analyse univariée des facteurs associés à la faisabilité de la chimiothérapie

Les variables associées à la faisabilité de la chimiothérapie au seuil $p < 0,15$ sont présentées dans le Tableau 7.

En analyse univariée, l'absence de dénutrition n'était pas associée de manière significative à la faisabilité de la chimiothérapie : 3/43 (7,0%) patients non dénutris dans le groupe faisabilité et 1/17 (6%) dans le groupe non faisabilité de la chimiothérapie ($p=1,0$). L'usage concomitant de la chirurgie n'était pas associé de manière significative à la faisabilité de la chimiothérapie (29 (21%) dans le groupe faisabilité versus 14 (17%) dans le groupe non faisabilité de la chimiothérapie ; $p=0,6$). L'usage concomitant de l'hormonothérapie n'était pas associé de manière significative à la faisabilité de la chimiothérapie (respectivement 12 (9%) dans le groupe faisabilité versus 6 (7%) dans le groupe non faisabilité de la chimiothérapie ; $p=0,8$). L'usage concomitant de la radiothérapie n'était pas associé de manière significative à la faisabilité de la chimiothérapie (29 (21 %) dans le groupe faisabilité versus 20 (26%) dans le groupe non faisabilité de la chimiothérapie; $p=0,4$).

Tableau 7. Variables associées (p<0,15) en univarié à la faisabilité de la chimiothérapie : étude ELCAPA-03

Caractéristiques des patients (N1/N2)	Faisabilité de la chimiothérapie	Non Faisabilité de la	OR [IC95%] *	p †
	N=140	chimiothérapie N=80		
Age (ans) (140/80)	77,2±4,4	78,6±4,5	0,93 [0,88-0,99]	0,04
Homme (140/80)	74(52,9)	34(42,5)	1,52 [0,87-2,63]	0,14
Statut non métastatique (140/80)	55(39,3)	21(26,2)	1,81 [1,00-3,33]	0,05
Absence d'adénopathies (94/46)	21(22,3)	2(4,3)	6,32[1,41-28,3]	0,02
Statut marital (accompagné) (139/80) ‡	85(61,1)	38(47,5)	1,74 [1,00-3,03]	0,05
Ne vivant pas seul à domicile (139/80)	98(70,5)	49(61,2)	1,51 [0,84-2,70]	0,16
PS < 2 (140/80)	93(66,4)	29(36,2)	3,47 [1,95-6,18]	<0,0001
ADL > 5 (140/80)	122(87,1)	54(67,5)	3,26[1,65-6,45]	0,001
Absence de troubles de la marche (140/79)	107(76,4)	41(51,9)	3,00[1,67-5,41]	<0,0001
Absence de risque de chute, (139/78) §	90(64,7)	32(41,0)	2,64[1,9-4,67]	0,001
MMS (médiane, Q1-Q3) (113/67)	28 [27–30]	27[26–29]	1,12 [1,00-1,25]	0,05
Mini GDS <1, (119/72)	90(75,6)	46(63,9)	1,75 [0,93-3,39]	0,08
MNA total (médiane, Q1-Q3) (131/73)	22[19,5-25]	20[15,5-24,5]	1,08 [1,02-1,15]	0,01
Albumine (médiane, Q1-Q3) (93/51)	35,3[30,7-40]	32,7[27,6-37]	1,05[1,00-1,11]	0,04
CIRS G total (médiane, Q1-Q3) (115/64)	13[11-17]	15[12,5-17,5]	0,93 [0,86-1,00]	0,05
Clairance de la créatinine (Cockcroft) (médiane, Q1-Q3) (125/70)	59,3[45,5-95,7]	52,5[41,3-66,8]	1,02 [1,01-1,04]	0,003

Les données sont exprimées en n(%) pour les variables quantitatives, en moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives sauf mention contraire.

Abréviations : N1 : nombre de patients avec faisabilité de la chimiothérapie; N2 : nombre de patients avec non faisabilité de la chimiothérapie

OR: Odd Ratio; IC: Intervalle de confiance; PS : Performance Status ; ADL : Activities of Daily Living ; MMS : Mini Mental State Evaluation ; mini-GDS: mini Geriatric Depression Scale, MNA: Mini Nutritionnal Assesment, CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics

*Régression logistique incluant la faisabilité de la chimiothérapie comme variable dépendante. Les OR des variables codées en continu sont exprimés pour la variation d'une unité. Pour le MMS et le MNA et la clairance de la créatinine les OR sont exprimés pour la diminution d'une unité.

† p test de Wald ; ‡ Patient vivant en concubinage, marié ou pacsé

§ Défini par un timed get-up-and-go >20 secondes et/ou appui unipodal <5 secondes sur l'un des pieds ou les deux

4.1.5 Analyse des scores de propension des différentes indications de traitement pour la faisabilité de la chimiothérapie

Les variables associées à l'indication de radiothérapie et donc retenues pour la construction du score de propension étaient : la localisation cancéreuse, l'âge, le PS (ou l'ADL) et le MNA. Les variables associées à l'indication de chirurgie et donc retenues pour la construction du score de propension étaient l'âge, le PS. Les variables associées à l'indication d'hormonothérapie et donc retenues pour la construction du score de propension étaient l'âge et le sexe. Devant l'absence d'homogénéité des OR entre les différentes strates des différents scores de propension (suggérant un manque de validité des variables introduites dans les scores de propension), il a été décidé de ne pas réaliser d'ajustement sur les scores de propension dans le modèle multivarié.

4.1.6 Analyse multivariée des variables associées à la faisabilité de la chimiothérapie

Nous avons testé les interactions suivantes pour la faisabilité de la chimiothérapie : entre les localisations cancéreuses et l'âge, entre le statut fonctionnel (PS ou ADL) et l'âge et entre le statut fonctionnel (PS ou ADL) et les types de traitement anticancéreux et entre le statut fonctionnel et le statut métastatique. Aucune de ces interactions n'était significative, nous n'avons donc gardé aucune interaction dans le modèle final.

Nous avons testé les corrélations entre les variables du statut fonctionnel et de l'autonomie (PS ou ADL), les variables risque de chute et troubles de la marche, les variables seul à domicile et statut marital, les variables du statut fonctionnel et le MNA et entre le statut fonctionnel et le nombre de comorbidités évalué par le score CIRS G. Les interrelations entre les variables explicatives sont présentées dans la matrice de corrélation (tableau 8) et dans le tableau 9. Il existait une association significative entre les variables seul à domicile et statut

marital, entre les 2 variables du statut fonctionnel, PS et ADL et entre les variables du statut fonctionnel (PS et ADL) et le nombre de comorbidités (CIRS-G) et le MNA. Ces variables ont donc été incluses dans des modèles multivariés différents. Les variables sexe, âge, MMS, MNA, mini-GDS étaient candidates à l'inclusion dans le modèle multivarié mais devenaient non significatives après ajustement sur le statut fonctionnel. Deux modèles finaux ont été retenus : le premier avec le statut fonctionnel mesuré par le PS, le deuxième avec l'autonomie mesurée par l'ADL. Les variables adénopathies et albumine n'ont pas été retenues dans le modèle multivarié du fait d'un nombre important de données manquantes (respectivement 80 soit 36% et 76 soit 34%). Le tableau 10 présente les 2 modèles retenus.

Tableau 8. Matrice de corrélation pour les variables quantitatives : étude ELCAPA-03

	ADL	PS	CIRSG	MNA
ADL	1,00			
PS	-0,71*	1,000		
CIRSG	-0,58*	0,62*	1,00	
MNA	0,57*	-0,68*	-0,48*	1,00

*Test du Coefficient de corrélation significatif

Tableau 9. Interrelations entre le statut fonctionnel, l'autonomie, la mobilité et l'environnement social : étude ELCAPA 03

	ADL ≤ 5		Troubles de la marche		Risque de chute*		Seul à domicile		
	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non	
PS ≥ 2	oui	56(72,7)	42(29,4)	57(80,3)	40(27,0)	71(74,7)	24(19,7)		
	non	21(27,3)	101(70,6)	14(19,7)	108(73,0)	24(25,3)	98(80,3)		
	p†	<0,0001		<0,0001		<0,0001			
ADL ≤ 5	oui			49(69,0)	27(18,2)	57(60,0)	18(14,7)		
	non			22(31,0)	121(81,8)	38(40,0)	104(85,2)		
	p†			<0,0001		<0,0001			
Accompagné‡	oui						5(6,9)	118(80,3)	
	non						67(93,1)	29(19,7)	
	p†						<0,0001		

Abréviations: ADL : Activities of Daily Living, PS : Performance Status

*Risque de chute défini par un timed get-up-and-go >20 secondes et/ou appui unipodal <5 secondes sur l'un des pieds ou les deux

†Test du χ^2

‡marié, en concubinage ou pacsé

Tableau 10. Modèles multivariés associés à la faisabilité de la chimiothérapie : étude ELCAPA 03

	Modèle 1		Modèle 2	
	ORa [IC95%]*	p†	ORa [IC95%]*	p†
Statut localisé	1,65 [0,85-3,2]	0,13	1,8[0,94-3,43]	0,08
PS <2	2,66 [1,44-4,9]	0,002	-	-
ADL≥5	-	-	1,45[1,04-2,02]	0,03
Non seul à domicile	1,75 [0,92-3,3]	0,09	1,78[0,95-3,34]	0,07
Cockcroft (augmentation 1 mL/min)	1,02 [1,0-1,03]	0,01	1,02[1,0-1,03]	0,02

Abréviations : ORa: Odd Ratio ajusté; PS : Performance Status, ADL : Activity of Daily Living

*OR ajusté par une régression logistique sur le statut localisé, le PS, le fait de ne pas être seul à domicile et la fonction Cockcroft pour le Modèle 1; et sur les mêmes variables pour le modèle 2 avec l' ADL à la place du PS

† Test de Wald

La calibration aux données du Modèle 1 était adéquate (test de Hosmer-Lemeshow : $p=0,64$) et l'AUC était de 0,68. La calibration aux données du Modèle 2 était adéquate (test de Hosmer-Lemeshow : $p=0,54$) et l'AUC était de 0,69. La comparaison des modèles par l'AIC et le BIC réalisé sur un effectif de 195 patients retrouvait une adéquation légèrement supérieure du Modèle 2. (AIC =239 et BIC = 255 pour le Modèle 2 et AIC = 246 et BIC = 266 pour le Modèle 1).

4.1.7 Analyses de sensibilité

Après exclusion au sein du groupe de patients avec métastases, des patients avec progression de la maladie ou refus de continuer le traitement, la fréquence de faisabilité de la chimiothérapie augmentait à 61,1% [IC95% : 52,9-69,3%].

Par rapport aux patients ayant commencé leur chimiothérapie, les patients n'ayant pas commencé leur chimiothérapie prévue étaient plus âgés (moyenne âge $79,2 \pm 4,8$ ans versus $77,2 \pm 4$ ans, $p=0,03$), avaient des localisations cancéreuses différentes (avec plus de localisation urologique chez ceux n'ayant pas commencé la chimiothérapie). Pour les patients ayant débuté la chimiothérapie, les facteurs associés en multivarié à la faisabilité de la chimiothérapie étaient le PS < 2 (OR ajusté = 2,6 ; IC95% [1,2-5,6] $p=0,01$), le fait de ne pas avoir d'aides à domicile (OR ajusté=2,5 ; IC95% ; [1,2-5,6] $p=0,02$). Le statut localisé était à la limite de la significativité (OR ajusté = 2,3 ; IC95% [1,0-5,6] $p=0,05$). Il existait une tendance pour le fait d'être en couple (OR ajusté=1,96 ; IC95% [0,91-4,2], $p=0,08$).

4.1.8 Association entre la faisabilité de la chimiothérapie et la mortalité à 1 an

Le temps de suivi médian pour l'ensemble de la population était de 13,4 mois (Q1-Q3 [5,3-24,6]). Pour la population ayant une indication de chimiothérapie, le temps de suivi médian était de 13,5 mois (Q1-Q3 [3,9-24,5]). Six patients étaient perdus de vue. Le taux de mortalité à un an était de 26,2 % pour l'ensemble des patients inclus et de 32,5 % pour les patients avec indication de chimiothérapie. La non faisabilité de la chimiothérapie était associée au décès toute cause à un an (HR = 2,5 ; IC95% [1,7- 3,8], p Logrank < 0,0001).

Les patients ayant une indication de chimiothérapie ont été répartis en 3 groupes (non faisabilité de la chimiothérapie et chimiothérapie non commencée versus non faisabilité de la chimiothérapie et chimiothérapie commencée versus faisabilité de la chimiothérapie). La survie était différente entre les 3 groupes : par rapport au groupe faisabilité de la chimiothérapie : HR = 3,9; IC95% [2,4-6,4] pour ceux avec non faisabilité de la chimiothérapie et n'ayant pas commencé la chimiothérapie et HR= 1,7; IC95% [1,0-2,9] (p Logrank < 0,0001) pour ceux avec non faisabilité mais ayant commencé la chimiothérapie.

En analyse univariée, les variables quantitatives clairance de la créatinine (HR diminution de 1 point = 1,01 [1,00-1,02] ; p = 0,008), MNA (HR diminution de 1 point = 1,20[1,15-1,25] ; p < 0,0001), nombre de médicaments (HR augmentation de 1 point = 1,12 [1,046-1,19] ; p = 0,001), CIRS-G (HR = 1,14[1,08-1,20] ; p < 0,0001) étaient associées au décès toute cause à 1 an . Le fait d'être un homme (HR=1,78[1,17-2,71] ; p=0,006), d'avoir un ADL < 5 (HR=2,06[1,37-3,11] ; p= 0,001), d'avoir des métastases (HR=4,51[2,79-7,30] ; p < 0,0001) et un PS \geq 2 (HR=4,26[2,73-6,63] ; p < 0,0001) étaient aussi associés au décès toute cause à 1 an en analyse univariée. L'âge n'était pas associé au décès toute cause à 1 an HR=1,01[0,97-1,04] ; p = 0, 6).

Compte tenu des difficultés d'analyse et d'interprétation du lien entre la faisabilité et la mortalité à un an, il a été décidé de ne pas présenter d'analyse multivariée des facteurs associés à la mortalité à un an. La faisabilité étant une variable dépendante du temps, sa prise

en compte dans les analyses doit utiliser des méthodes différentes présentées dans la discussion.

4.2 Cohorte AGEVIM

Les données de faisabilité étaient analysables pour 193 des 197 patients inclus. Le diagramme de flux de la population étudiée se trouve sur la figure 6.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont détaillées dans le tableau 11. Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'insuffisance rénale (globalement 43% des patients avec 15,6 % d'insuffisance rénale sévère), l'hypertension artérielle (28,6%), une cardiopathie ischémique, un antécédent d'autre cancer (13,4%), l'hypercholestérolémie (6,7%), le diabète de type II (5,9%) et des séquelles d'un Accident vasculaire cérébral (5%).

4.2.1 Caractéristiques de la chimiothérapie

Le protocole optimal CCC correspondait soit à une combinaison de Gemcitabine et de Cisplatine (GC) soit à une combinaison de Methotrexate , Vinblastine, doxorubicin et Cisplatine (MVAC) . Ce protocole a été prescrit chez 43,5% des patients soit 84 patients (64 patients avec GC et 20 patients avec MVAC). Le protocole GnC correspondait soit aux protocoles associant Gemcitabine et Carboplatine soit aux autres protocoles à base de platine en dehors des Cisplatines . Ce protocole a été prescrit chez 36,3% des patients soit 70 patients. Le protocole G correspondait aux protocoles incluant Gemcitabine seule et les autres protocoles non CCC et GnC. Ce protocole a été prescrit chez 20,2 % des patients, soit 39 patients.

La comparaison des caractéristiques des patients selon les 3 protocoles de chimiothérapie est présentée dans le tableau 12. Dans cette analyse, la fonction rénale a été analysée en 2 classes (MDRD < 60ml/min versus MDRD \geq 60ml/min) devant l'absence de patients avec une MDRD < 30 ml/min pour le protocole CCC. En analyse univariée, les facteurs significativement associés avec la prescription du protocole CCC par rapport aux autres protocoles étaient le sexe masculin (p=0,02), une diminution de l'âge (p=0,0001), une

clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min ($p=0,0001$), un PS <2 ($p=0,003$), et un faible index de Charlson ($P=0,002$) avec une tendance pour l'albuminémie ≥ 35 g/L ($p=0,13$). En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés avec la prescription de CCC versus les autres protocoles étaient une diminution de l'âge (ORa_{diminution de 1 an}, 1,36 [1,15-1,60]; $p=0,0001$) indépendamment du sexe masculin (ORa, 2,75 [0,95-8,00]; $p=0,06$), un PS <2 (ORa, 4,32 [1,75-10,66]; $p=0,002$) et une clairance de la créatinine par MDRD ≥ 60 mL/min (ORa=8,12 [3,70-17,90] ; $p<0,0001$). Après ajustement sur les facteurs de confusion (sexe, âge, PS et clairance de la créatinine par MDRD), la probabilité médiane de prescription de CCC était de 0,57 [0,22-0,86] chez les patients âgés de [70-75[ans, 0,18 [0,70-0,62] chez ceux âgés de [75-80[ans, et 0,04 [0,01-0,15] chez ceux âgés de ≥ 80 ans ($p<0,0001$) (Figure 7).

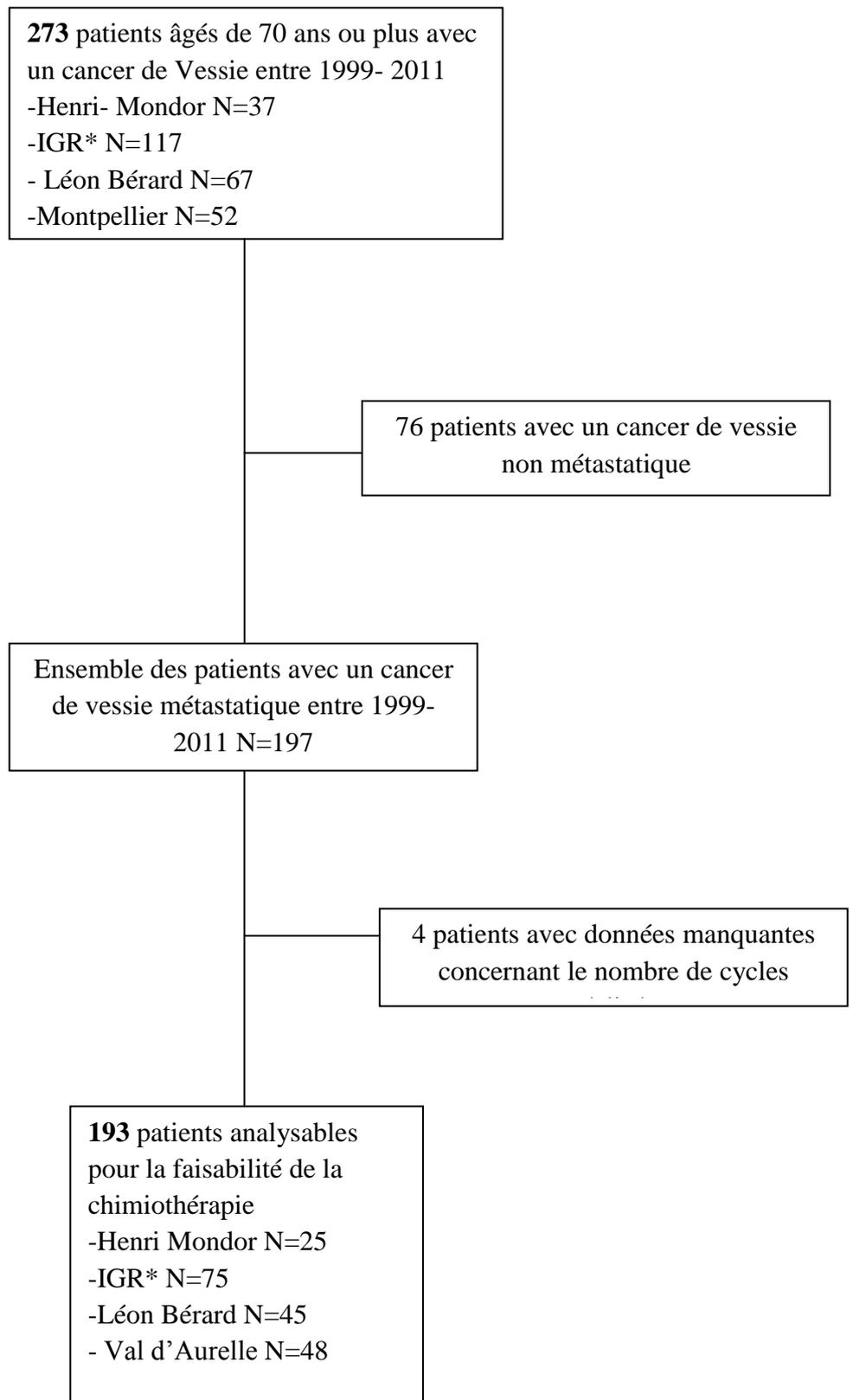


Figure 6 : Diagramme de flux de la cohorte AGEVIM

*Institut Gustave Roussy

Tableau 11. Principales caractéristiques des 193 patients inclus dans la cohorte AGEVIM

Caractéristiques	N (%)
Au diagnostic de cancer de vessie	
Age (années)	75, 2 (4,4)
Sexe masculin	164 (85,0)
Fumeur	113 (67,3)
Consommation tabagique en paquets-années, médiane [Q1-Q3]	40 [30-50]
Sous type histologique	
Carcinome urothélial	178 (92,2)
Carcinome neuroendocrine	5 (2,6)
Autres sous types histologiques	7 (3,6)
Tumeur infiltrant le muscle	183 (94,8)
Grade de la tumeur	
Grade III	186 (96,3)
Grade II	7 (3,7)
Adénopathies	94 (48,7)
Métastases viscérales	38 (20,5)
Traitement antérieur reçu chez les patients sans métastase viscérale au diagnostic (n=146)	
Chirurgie	97 (66,4)
Chimiothérapie périopératoire	7 (4,8)
Radiothérapie et chimiothérapie	14 (9,6)
Délai de progression au statut métastatique chez les patients sans métastase viscérale au diagnostic, en mois, médiane [Q1-Q3]	7, 7 [3,1-16,6]

Les données sont exprimées en n(%) pour les variables quantitatives, en moyenne \pm écart-type pour les variables quantitatives sauf mention contraire.

Abréviation : Q1 : 1er quartile ; Q3 : 3ème quartile

Tableau 11 (suite). Principales caractéristiques des 193 patients inclus dans la cohorte AGEVIM**A l'inclusion dans la cohorte AGEVIM**

Age en années, moyenne (SD)		76, 0 (4,3)
	Age [70-75[ans	90 (46,3)
	Age [75-80[ans	59 (30,6)
	Age ≥80 ans	44 (22,8)
PS<2 (n=190)*		142 (74,7)
Albumine ≥35 g/L (n=95)*		55 (57,9)
Index de Charlson, médiane [Q1-Q3]		1 [0-2]
Nombre de localisations métastatiques, médiane [Q1-Q3]		2 [1-3]
Nombre de cycles de chimiothérapie, médiane [Q1-Q3]		5 [3-6]
Clairance de la créatinine, MDRD, mL/min (n=179)*, médiane [Q1-Q3]	>60	102 (57,0)
	30-60	65 (36,3)
	<30	12 (6,7)
Hémoglobine, g/dL, médiane [Q1-Q3] (n=178)*		11, 5 [10,5-12,7]

Les données sont exprimées en n(%) pour les variables quantitatives, en moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives sauf mention contraire.

Abréviation : Q1 : 1er quartile ; Q3 : 3ème quartile

* Lorsqu'il y avait des données manquantes pour une variable, nombre de patients pour qui les données étaient disponibles

Tableau 12. Caractéristiques des 193 patients selon les trois protocoles de chimiothérapie dans la cohorte AGEVIM

Caractéristiques	CCC N=84 (%)	GnC N=70 (%)	G N=39 (%)	P*	P de tendance†
Age en années, moyenne (EC)	74, 4 (3,2)	76, 4 (4,4)	78, 7 (4,8)	<0,0001	<0,0001
Age [70-75[ans	52 (61,9)	30 (42,9)	8 (20,5)	<0,0001	<0,0001
Age [75-80[ans	25 (29,8)	20 (28,6)	14 (35,9)		
Age ≥80 ans	7 (8,3)	20 (28,6)	17 (43,6)		
Sexe masculin	77 (91,7)	56 (80,0)	31 (79,5)	0,07	0,05
PS<2 (n=190)	71 (85,4)	50 (72,5)	21 (55,3)	0,002	<0,001
Albumine ≥35 g/L [n=95]	19 (48,7)	23 (63,9)	13 (65,0)	0,32	0,17
Index de Charlson	1 [0-1,5]	2 [0-2]	2 [0-3]	0,008	0,005
Nombre de localisations viscérales métastatiques différentes, médiane [Q1-Q3]	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-3]	0,74	0,25
Nombre de cycles de chimiothérapie, médiane [Q1-Q3]	6 [3-6]	5 [3-6]	2 [1-6]	0,0002	<0,0001
Clairance de la créatinine, MDRD, mL/min (n=179)	>60	62 (79,5)	23 (35,9)	<0,0001	<0,0001
	30-60	16 (20,5)	35 (54,7)		
	<30	0	6 (9,4)		
Hémoglobine, g/dL, médiane [Q1-Q3] (n=178)	12 [10,6-12,8]	11,2 [10,5-12]	12,4 [10,1-13,1]	0,11	0,36

CCC : protocoles avec GC (Gemcitabine et Cisplatine n=64) et MVAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicine, Cisplatine n=20); GnC : Gemcitabine et Oxaliplatine n=42, Gemcitabine et Carboplatine n=21 et les autres protocoles à base de platine en dehors des Cisplatines n=7; G : gemcitabine seule n=37 et autres protocoles non CCC et GnC n=2 ; EC, Ecart type ; PS, Performance Status; Q1-Q3, 1^{er} quartile 3^{ème} quartile ; MDRD, Modification of the Diet en Renal Disease

* P calculé par Chi 2 de Pearson ou test de Fischer pour les variables qualitatives et par analyse de variance ANOVA ou par test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives

† P de tendance estimé par test du Chi 2 ou test des rangs de Wilcoxon

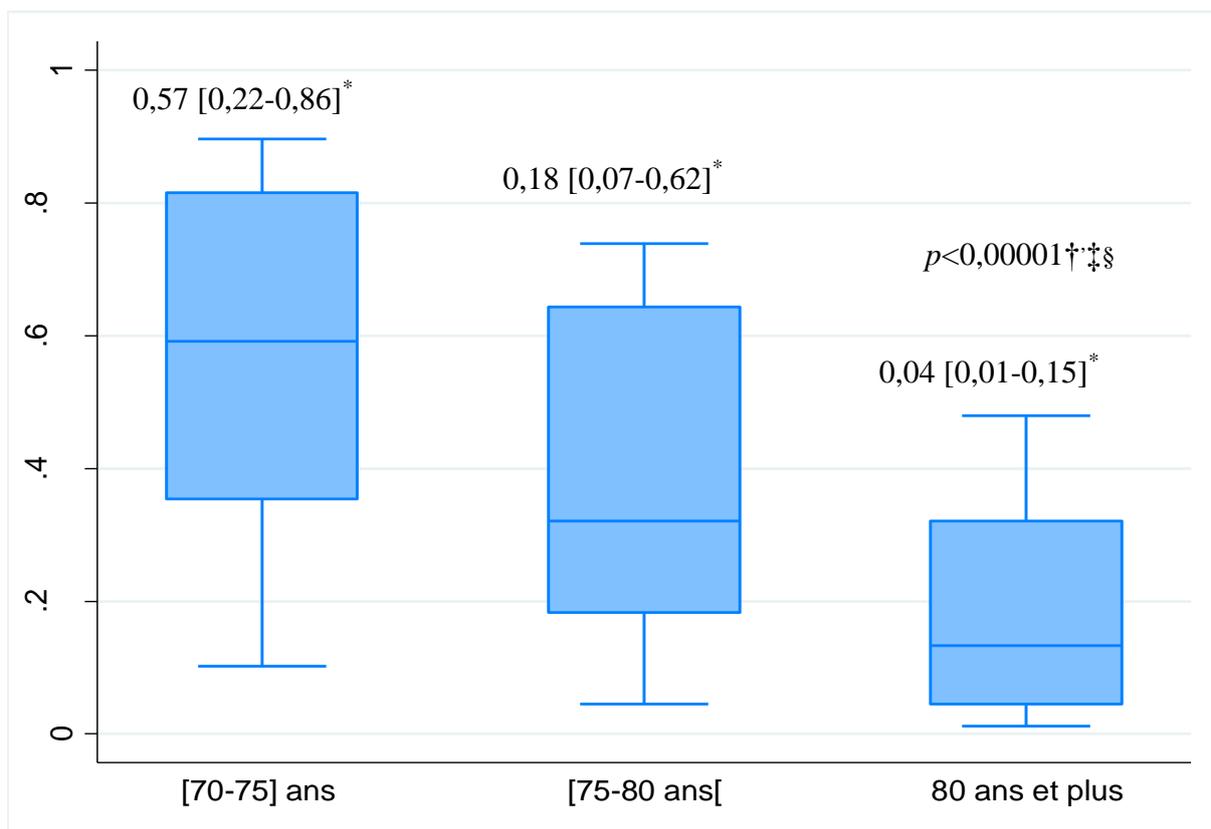


Figure 7. Probabilité ajustée de recevoir le protocole CCC selon l'âge

Abréviation : CCC : combinaison de Gemcitabine et de Cisplatine ou une combinaison de Methotrexate , Vinblastine, doxorubicin et Cisplatine (MVAC)

* 95% Intervalle de confiance

† test de Kruskal-Wallis

‡ différence significative entre les groupes d'âge [70-75[ans et [75-80] ans après correction de Bonferroni ($p < 0,017$)

§ différence significative entre les groupes d'âge [75-80[ans et ≥ 80 ans après correction de Bonferroni ($p < 0,017$)

4.2.2 Non faisabilité de la chimiothérapie

La non faisabilité de la chimiothérapie dans la cohorte AGEVIM était définie par un nombre de cycles réalisé inférieur à 3. La fréquence de non faisabilité était de 25% (95% IC, 18,7-61,0) pour l'ensemble des patients quel que soit le protocole de chimiothérapie. Elle était de 14 % [6,6-21,9] dans le groupe CCC, 23% [12,8-32,9] dans le groupe GnC et de 51% [34,3-67,7] dans le groupe G. Le nombre médian de cycles de chimiothérapie était de 6 [3-6] dans le groupe CCC, 5 [3-6] dans le groupe GnC, et de 2[1-6] dans le groupe G ($p < 0,0001$). Les facteurs associés en univarié à la non faisabilité de la chimiothérapie sont détaillés dans le tableau 13. Un âge élevé, un PS ≥ 2 et une augmentation du nombre de métastases et le protocole de chimiothérapie étaient associés à la non faisabilité de la chimiothérapie. En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés avec la non faisabilité étaient un âge élevé, un nombre élevé de sites métastatiques (Tableau 14). Il existait une tendance pour l'association entre le PS ≥ 2 et la non faisabilité.

Tableau 13. Analyse univariée des facteurs associés à la non faisabilité de la chimiothérapie dans la cohorte AGEVIM

	Non faisabilité n=48 (%)	Faisabilité n=145 (%)	OR brut [95% IC] *	P †
Age en années, moyenne (EC)	77, 6 (4,8)	75, 5 (4, 0)	0, 92 [0, 37-2,28]	0, 01
Sexe masculin	40 (83,3)	124 (85, 5)	0, 85 [0, 35-2,05]	0, 71
PS \geq 2	20 (40,4)	31 (20, 3)	2, 67 [1, 31-5,43]	0, 006
Albumine <35 g/L (n=95)	34 (41,7)	104 (42, 3)	0, 98 [0, 38-2,50]	0, 96
Index de Comorbidités de Charlson (n=115), médiane [Q1-Q3]	1, 5 [0-2]	1 [0-2]	0, 93 [0, 70-1,23]	0, 60
Nombre de localisations métastatiques, médiane [Q1-Q3]	2, 5 [2-4]	2 [1-3]	0, 63 [0, 48-0,83]	0, 001
Régime de chimiothérapie				
CCC	13 (27, 1)	76 (52, 4)	1	
GnC	16 (33, 3)	53 (36, 5)	0, 52 [0, 23-1, 22]	<0, 0001
G	19 (39, 6)	16 (11, 0)	0, 17 [0, 06-0, 41]	
Clairance de la créatinine, MDRD, mL/min, médiane [Q1-Q3] (n=179)				
>60	24 (53, 3)	78 (58, 2)	1	
30-60	16 (35, 6)	49 (36, 6)	0, 94 [0, 46-1, 95]	0, 4
<30	5 (11, 1)	7 (5, 2)	0, 43 [0, 12-1, 48]	
Hémoglobine, médiane [Q1-Q3], g/dL (n=178)	11, 7 [10,8-12,8]	11, 5 [10,5-12,7]	1, 05 [0, 85-1, 29]	0, 5

Non faisabilité définie par un nombre de cycles \leq 2 ; faisabilité définie par un nombre de cycle \geq 3 ; OR, odds ratio ; EC : Ecart type

CCC : régimes avec GC (Gemcitabine et Cisplatine n=64) et MVAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicine, Cisplatine n=20); GnC : Gemcitabine et Oxaliplatine n=42, Gemcitabine et Carboplatine n=21 et les autres protocoles à base de platine en dehors des Cisplatines n=7; G : gemcitabine seule n=37 et autres protocoles non CCC et GnC n=2 ; PS, Performance Status; Q1-Q3, 1^{er} quartile 3^{ème} quartile ; MDRD, Modification of the Diet en Renal Disease

*ORs bruts estimés par régression logistique

†P estimé par test de Wald

Tableau 14. Facteurs indépendamment associés en analyse multivariée avec la non faisabilité dans la cohorte AGEVIM

	OR Ajusté [95% IC]*	P †
Age par augmentation d'une année	1,11 [1,02-1,20]	0,01
Nombre de localisations métastatiques par augmentation d'une unité	1,45 [1,08-1,95]	0,01
PS \geq 2	2,02 [0,9-4,55]	0,09

OR : odds ratio; 95% IC : 95% intervalle de confiance; PS : Performance Status

*OR Ajusté estimé par une régression logistique ajustée sur toutes les variables listées dans le tableau, avec ajustement systématique sur le centre

†P estimé par test de Wald

4.2.3 Taux de réponse

Les données concernant la réponse à la chimiothérapie étaient analysables pour 173 (90%) patients. Parmi ces patients, 12% avaient une réponse complète au traitement, 17% une réponse partielle, 17% une maladie stable, et 54% une progression de la maladie. Les taux de réponse étaient significativement plus faibles dans le groupe avec non faisabilité par rapport aux groupes faisabilité ($p < 0,0001$) avec respectivement 10% vs 35 % pour les patients ayant une réponse complète ou partielle, 21% vs 5% pour les patients ayant une maladie stable et 85% vs. 44% pour les patients ayant une progression de la maladie. Les taux de réponses n'étaient pas significativement différents selon les différentes classes d'âge (Tableau 15).

4.2.4 Association entre la faisabilité de la chimiothérapie et la mortalité à un an

Les données étaient analysables pour 180 patients (93%). La médiane de suivi était de 9.1 mois Q1 Q3 [5,7-20,2]. La médiane de survie était de 9,6 mois (12,9 mois avec CCC et 8,5 mois avec les autres protocoles). Le taux de mortalité à 1 an était de 58%. Chez les 48 patients avec non faisabilité, 20 (42%) sont morts durant le premier mois. Les facteurs significativement associés avec la mortalité à un an en analyse univariée étaient un âge élevé (HR pour un an d'augmentation, 1,06 [1,01-1,10]; $p=0,01$); PS ≥ 2 (HR, 2,41 [1,66-3,48]; $p < 0,001$); une augmentation du nombre de localisations métastatiques (HR par augmentation d'une localisation, 1,45 [1,27-1,65]; $p < 0,001$); protocole G (HR, 2,02 [1,33-3,07]) vs, GnC (HR, 1,28 [0,88-1,86]) et vs, CCC (HR, 1 (ref); $P=0,006$); la non faisabilité (HR, 5,50 [3,71-8,16]; $p < 0,0001$); une albuminémie < 35 g/L (HR, 2,61 [1,63-4,18]; $p < 0,0001$); une clairance de la créatinine par MDRD < 30 mL/min (HR, 2,97 [1,54-5,74]); et une diminution de l'hémoglobine (HR diminution de 1-g/dL, 1,53 [1,03-2,26]; $p=0,03$). Une interaction quantitative significative a été retrouvée entre les variables PS et non faisabilité pour l'analyse ($p < 0,0001$). Le protocole de chimiothérapie étant associé de manière significative à la non faisabilité, les variables

protocoles de chimiothérapie et faisabilité ne pouvaient pas être introduites dans le même modèle de survie.

Nous avons construit 3 modèles de survie. Le Modèle 1 analysait l'association entre les caractéristiques des patients à l'inclusion et la survie. Le Modèle 2 analysait l'association entre les caractéristiques des patients à l'inclusion et la survie, en ajoutant le protocole de chimiothérapie. Le Modèle 3 (Tableau 16) analysait l'association entre les caractéristiques des patients à l'inclusion et la survie, en ajoutant la non faisabilité. Dans le Modèle 1 (C-index de Harrell, 0,72), les facteurs associés avec la mortalité globale à 1 an étaient l'âge (HRa par augmentation d'un an, 1,05 [1,00-1,10]; p=0,02), PS \geq 2 (HRa 1,85 [1,24-2,77]; p=0,003), le nombre de localisations métastatiques (HRa par augmentation d'une localisation, 1,40 [1,21-1,61]; p<0,0001), la clairance de la créatinine <30 mL/min par MDRD (HRa, 3,65 [1,80-7,40]; p=0,001), et une albuminémie <35 g/L (HRa, 2,76 [1,66-4,60]; p=0,0003). Dans le modèle 2 (C-index de Harrell, 0.72), l'âge (HRa 1,04 [0,99-1,09]; p=0,12) et le protocole de chimiothérapie (avec respectivement HRa 0,69[0,41-1,16]; pour le protocole GnC et HRa 0,76[0,42-1,37] pour le protocole CCC par rapport au protocole G; p=0,38) ne montraient pas d'association significative. Dans le modèle 2, les variables associées de manière significative à la mortalité globale à 1 an étaient le PS \geq 2 (HRa 1,73 [1,08-2,76]; p=0,02), le nombre de localisations métastatiques (HRa 1,40 [1,21-1,62]; p<0,0001), la clairance de la créatinine <30 mL/min par MDRD (HRa 3,52 [1,67-7,42]; p=0,001 par rapport à la clairance de la créatinine par MDRD [30-60] mL/min (HRa 1,14[0,75-1,72]) et la clairance > 60 ml/min (HRa=1), et l'albuminémie <35 g/L. Le modèle 3 final multivarié incluait les caractéristiques des patients à l'inclusion ainsi qu'un terme d'interaction entre la faisabilité et le PS. Pour une meilleure compréhension, une variable composite en 4 classes (non faisabilité avec PS \geq 2, non faisabilité avec PS < 2, faisabilité avec PS \geq 2, faisabilité avec PS < 2) a été créée pour modéliser cette interaction. Les facteurs associés en multivarié dans le modèle 3 avec la

mortalité globale à 1 an étaient la non faisabilité quel que soit le PS et un PS ≥ 2 chez les patients avec faisabilité, une augmentation du nombre de localisations métastatiques, une albuminémie $< 35\text{g/l}$ et une clairance de la créatinine par MDRD $< 30\text{ ml/min}$.

Secondairement, nous avons décidé de réaliser des **graphiques acycliques orientés (figure 8)** compte tenu des difficultés à interpréter la liaison causale entre la faisabilité et la survie. Ces difficultés étaient liées d'une part 1) aux biais générés par une analyse de survie par modèle de Cox lorsque la variable analysée est un facteur de confusion dépendant du temps (ici la faisabilité) et d'autre part 2) au fait que certaines caractéristiques associées à la faisabilité sont aussi associées au type de traitement choisi (protocole de chimiothérapie) et à la mortalité. Ceci afin d'avoir un support qualitatif à l'étude des relations causales dans nos cohortes.

4.2.5 Analyse de sensibilité

Une seconde analyse de survie a été effectuée en analysant les facteurs associés à la mortalité à 1 an en excluant les décès précoces dans le premier mois suivant l'inclusion. Les facteurs associés en multivarié avec la mortalité globale à 1 an étaient inchangés soit la non faisabilité ($p < 0,0001$) quel que soit le PS (avec respectivement HRa 4,60 [2,61-8,12] pour les PS < 2 et HRa 15,08[6,49-35,04] chez les PS ≥ 2) et une tendance pour PS ≥ 2 (HRa 1,59[0,96-2,64]) chez les patients avec faisabilité, une augmentation du nombre de localisations métastatiques (HRa par augmentation d'une localisation 1,38 [1,16-1,64] ; $p < 0,0001$), une albuminémie $< 35\text{g/l}$ (HRa 3,19[1,81-5,60] ; $p=0,0001$) et une clairance de la créatinine par MDRD $< 30\text{ ml/min}$ (HRa 3,72[1,78-7,78] ; $p=0,001$).

Tableau 15. Réponse à la chimiothérapie selon l'âge dans la cohorte AGEVIM

	[70-75[ans	[75-80[ans	≥ 80 ans	Comparaison globale			
				P*	[70-75[vs [75-80[ans	[70-75[vs ≥80 ans	[75-80[vs ≥80 ans
Réponse au traitement	20(24,1)	22(41,5)	9(23,1)	0,12	0,05	0,94	0,08
Maladie stable	17(20,5)	5(9,4)	9(23,1)				
Progression de la maladie	46(55,4)	26(49,1)	21(53,9)				

*Test du χ^2 de Pearson

† comparaison entre les groupes d'âge : entre [70-75[et [75-80[ans, entre [70-75[et ≥80ans, entre [75-80[et ≥80ans ; p<0,017 considéré comme une différence significative

Tableau 16. Facteurs indépendamment associés avec la mortalité globale à 1 an en analyse multivariée dans la cohorte AGEVIM

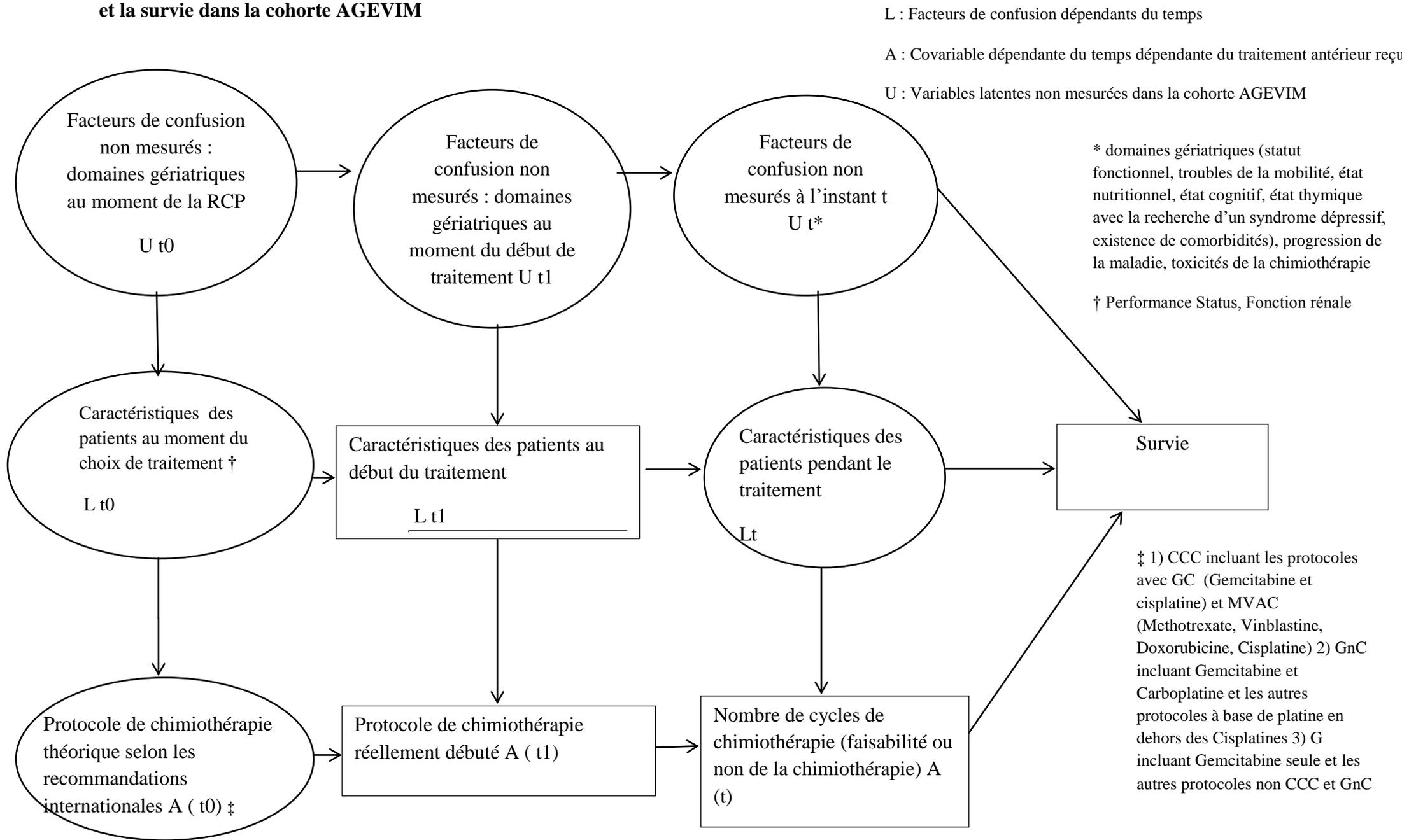
		HR Ajusté* [95% IC]	P *
Age	par augmentation d'une année	1, 22 [0,97-1,54]	0,09
Non faisabilité	PS<2	4, 77 [2,85-7,96]	<0,0001
	PS≥2	20, 6 [9,43-44,82]	
Faisabilité	PS<2	1	0,0001
	PS≥2	1, 62 [0,99-2,65]	
	Albumine, g/L ≥35	1	
	Albumine, g/L <35	3, 06 [1,81-5,17]	
	Données manquantes	1, 15 [0,61-2,15]	
Nombre de localisations métastatiques	par augmentation d'une unité	1, 34 [1,14-1,56]	<0,0001
Clairance de la créatinine, MDRD	par diminution de 1 mL/min		
	>60	1	0,009
	30-60	0, 97 [0,66-1,43]	
	<30	2, 96 [1,45-6,06]	

Non faisabilité définie par un nombre de cycles ≤ 2 ; faisabilité définie par un nombre de cycle ≥ 3 ; HR : hazard ratio; 95%IC: intervalle de confiance à 95%;

PS : Performance Status; MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease;

*HR ajusté et P ont été estimés en utilisant un modèle de Cox ajusté sur les variables listées dans le tableau avec un terme d'interaction entre non faisabilité et PS, avec ajustement systématique sur le centre, la variable faisabilité a été analysée comme une variable dépendante du temps

Figure 8. Graphique acyclique orienté montrant les relations entre les caractéristiques des patients et des traitements avec la faisabilité et la survie dans la cohorte AGEVIM



4.3 Cohorte CORSAGE

4.3.1 Diagramme de flux de la cohorte CORSAGE

Le diagramme de flux de la cohorte CORSAGE est détaillé sur la figure 9.

4.3.2 Caractéristiques de la population étudiée

Entre janvier 2009 et février 2013, 153 patients avec un CRC ont débuté une chimiothérapie par FOLFOX 6 modifié. Vingt-trois oncologues différents ont prescrit au moins un cycle de FOLFOX 6 modifié. La médiane d'âge des patients était de 65,6 ans Q1-Q3 [56,2- 75], 56% étaient des hommes et 88 % avaient un cancer du côlon ; 111 patients (72%) avaient un stade III, 40 patients (26%) un stade II (incluant 22 patients avec des stades II à haut risque) et chez 2 patients les informations disponibles ne permettaient pas de différencier un stade II d'un stade III. Le PS était à 0 chez 60 % des patients, à 1 chez 33 % des patients et ≥ 2 chez 7% des patients. L'index de charlson médian était de 0,5 Q1 Q3 [0-2]. Globalement 93 patients (67%) prenaient au moins 1 médicament par jour. Le nombre médian de médicaments était de 3 Q1-Q3 [2-6], 27 (29%) patients prenaient entre 4 et 9 médicaments et 3 (4%) patients prenaient au moins 10 médicaments. Les comparaisons des caractéristiques de la population selon les 3 classes d'âge sont détaillées dans le Tableau 17.

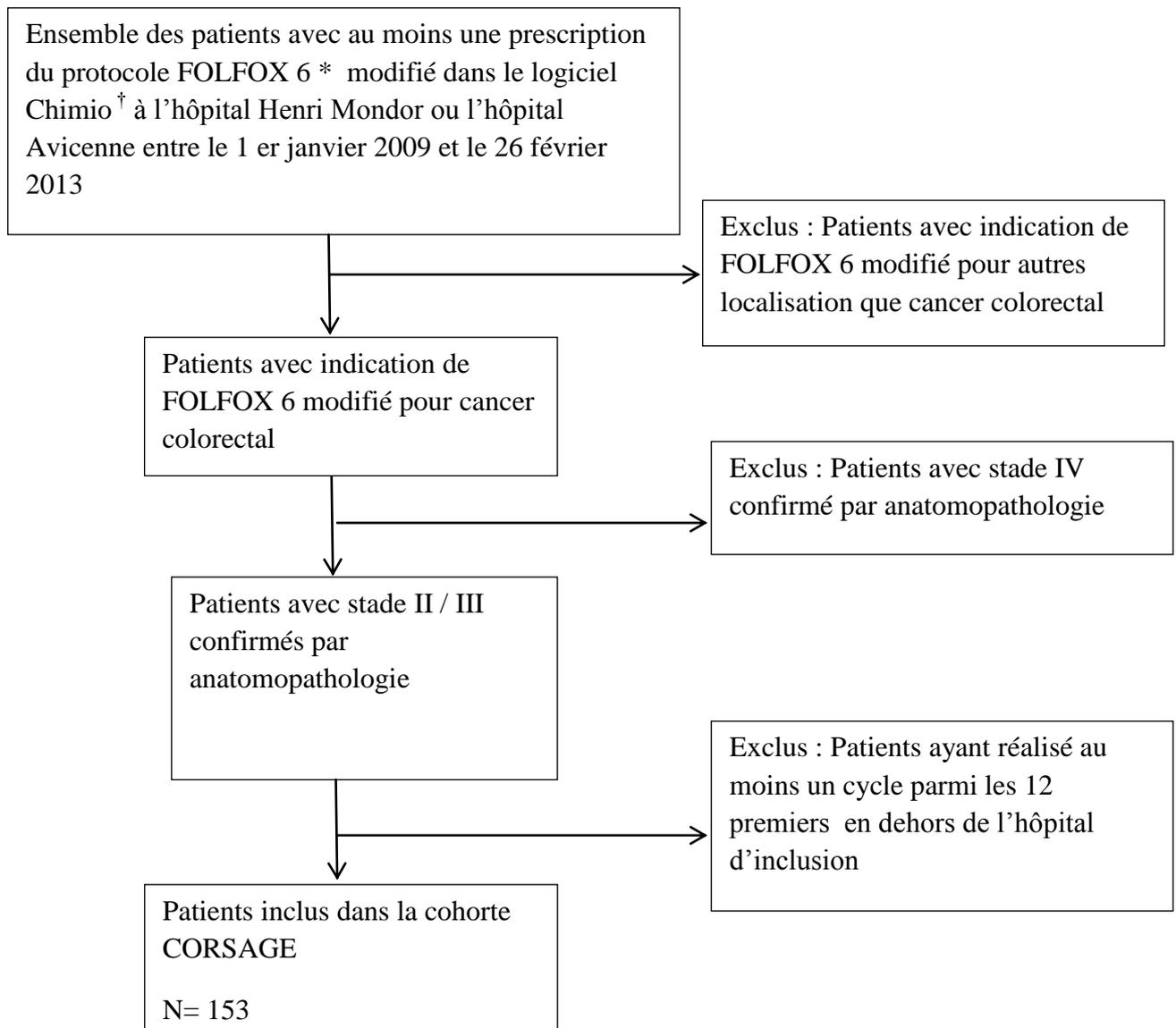


Figure 9 : Diagramme de flux de la cohorte CORSAGE

* Le protocole FOLFOX 6 modifié comprenait de la leucovorin 400 mg/m²/jour et de l'oxaliplatine 85 mg/m² perfusion de 2 heures le 1^{er} jour suivi d'un bolus de 5FU 400 mg/m² et d'une infusion de 5FU de 2400 mg/m² pendant 46h

† Chimio 3.2.510811 Copyright 1996-2011 DIH-CHU Henri Mondor Créteil/ Avicenne Bobigny

‡CORSAGE : COlorectal cancer, AGe and chemotherapy fEasability study

Tableau 17. Caractéristiques des patients et du traitement par chimiothérapie selon les 3 classes d'âge (<65 ans, entre 65 et 70 ans et ≥ 70 ans) : étude de cohorte CORSAGE

	Age<65 n=67	[65-70[n=32	Age≥70 n=54	p*	< 65 vs [65- 70[p†	[65-70[vs ≥ 70 p†	< 65 vs ≥70 p†
Age, med (Q1-Q3) (années)	55,2 (48,6-60,3)	67(66-68,3)	74,6 (72-76,1)				
Hommes	32(47,7)	25(78,1)	29(53,7)	0,02	0,004	0,02	0,51
Cancer du colon	51(76,1)	31(96,9)	52(96,3)	0,001	0,01	0,88	0,002
Performance status (N=138)							
PS=0	48(82,8)	16(53,3)	19(38)	<0,0001	0,003	0,05	<0,0001
PS=1	8(13,8)	14(46,7)	23(46)				
PS≥2	2(3,4)	0	8(16)				
IMC, Kg/m ² , moyenne (EC)	23,1 (4,7)	24,8(5)	23,7 (3,1)	0,05	0,10	0,22	0,40
Dénutrition‡	10(14,9)	4(12,5)	10(18,5)	0,74	0,74	0,46	0,60
Index de Comorbidité de Charlson, med (Q1-Q3)	0(0-1)	1(0-2)	1(0-3)	0,001	0,003	0,05	<0,0001
Nb de médicaments, med (Q1-Q3)	0(0-2)	3(2 5)	3(1 7)	0,0001	<0,0001	0,36	<0,0001
Nb de médicaments chez les patients ayant reçu au moins 1 médicament med (Q1-Q3) (N=93)	2[1-4]	3[2-5]	5[2,5-7]	0,004	0,09	0,04	0,001

Les données sont exprimées en n(%) pour les variables quantitatives, en moyenne (écart type) pour les variables quantitatives sauf mention contraire

Abréviations : PS : Performance Status ; Nb : nombre ; med : médiane ; Q1 Quartile 1, Q3 Quartile ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; EC : Ecart Type ; DIR : dose Intensité Relative

*Test Global : Chi 2 de Pearson chi-square ou test de Fisher pour les variables qualitatives; Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives, effectifs en n(%)

† Comparaison entre les classes d'âge entre < 65ans et [65-70[ans, entre [65-70 [ans et ≥ 70 ans, entre < 65 and ≥70 ans: Les valeurs de p < 0.017 étaient considérées comme significatives après correction de Bonferroni

‡Définie par IMC < 21 kg/m² chez le patient âgé de 70 ans ou plus et IMC < 18,5 kg/m² chez le patient de moins de 70 ans

Tableau 17 (suite). Caractéristiques des patients et du traitement par chimiothérapie selon les 3 classes d'âge (<65 ans, entre 65 et 70 ans et ≥ 70 ans) : étude de cohorte CORSAGE

	Age<65 n=67	[65-70[n=32	Age≥70 n=54	p*	< 65 vs [65-70[p†	[65-70[vs ≥ 70 p†	< 65 et ≥70 p†
5-FU							
Numéro de cycle avec première réduction de dose, med, Q1-Q3	5(4-7)	2 (1-6,5)	4(1-6)	0,90	0,99	0,72	0,68
Réduction de dose au premier cycle (≥15%)	4 (6,0)	13(40,6)	15(27,8)	<0,0001	0,0001	0,22	0,001
Arrêt (<12 cycles)	11(16,4)	14(43,7)	18(33,3)	0,010	0,003	0,33	0,03
DIR < 0,85	12(17,9)	19(59,4)	26(48,1)	<0,0001	<0,0001	0,31	<0,0001
Oxaliplatine							
Numéro de cycle avec première réduction de dose, med, Q1-Q3	6 (1-8)	6(3-8)	5(3-8)	0,28	0,50	0,93	0,37
Réduction de dose au premier cycle (≥ 15%)	2(3)	0	2(3,7)	0,56			
Réduction de dose entre le 2 ^{ème} et 12 ^{ème} cycle	50(74,6)	29(90,6)	50(92,6)	0,014	0,06	0,74	0,009
DIR < 0,85	44(65,7)	23(71,9)	41(75,9)	0,46	0,53	0,67	0,22
Arrêt (<12 cycles)	36(53,7)	23(71,9)	37(68,5)	0,12	0,08	0,74	0,01

Les données sont exprimées en n(%) pour les variables quantitatives, en moyenne (écart type) pour les variables quantitatives sauf mention contraire

Abréviations : med : médiane ; Q1 1^{er} Quartile , Q3 3^{ème} Quartile ; DIR : dose Intensité Relative

*Test Global : Chi 2 de Pearson chi-square ou test de Fisher pour les variables qualitatives; Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives, effectifs en n(%)

† Comparaison entre les classes d'âge entre < 65ans et [65-70[ans, entre [65-70 [ans et ≥ 70 ans, entre < 65 and ≥70 ans: Les valeurs de p < 0.017 étaient considérées comme significatives après correction de Bonferroni

4.3.3 Analyse descriptive de la chimiothérapie au sein de la cohorte CORSAGE pour le 5FU

4.3.3.1 Réduction de dose d'au moins 15 % au premier cycle

Pour le 5FU, une réduction de dose au premier cycle a eu lieu chez 20,9 % des patients, seule chez 29 patients et combinée avec une réduction d'oxaliplatine chez 3 patients.

Les motifs connus de cette réduction au premier cycle étaient une altération du statut fonctionnel pour 7 patients et une peur des toxicités chez le médecin prescripteur pour 3 patients. Parmi ces 32 patients, 3 patients avaient une chimiothérapie faisable en terme de dose intensité relative avec une DIR médiane de 0,86 chez 2 patients et à 0,92 chez un patient. Les 29 autres patients avaient une chimiothérapie non faisable en terme de DIR avec une poursuite de la réduction de dose au premier cycle sur les cycles suivants pour 13 patients et un arrêt de la molécule pour 16 patients en médiane au 7^{ème} cycle Q1 Q3 [3-9].

4.3.3.2 Réduction de dose après le premier cycle et arrêt du 5FU

Parmi les 121 patients avec faisabilité en termes d'absence de réduction de dose au premier cycle, 76 patients (63%) ont eu une réduction de dose entre le 1^{er} et 12^{ème} cycle en médiane au 5^{ème} cycle Q1 Q3 [4-8] suivie d'un arrêt pour 27 patients en médiane au 9^{ème} cycle Q1 Q3 [5-10]. Les médianes de réduction des bolus et de l'infusion de 5FU étaient respectivement de Q1 Q3 [0,3-1] et de 0,5 Q1 Q3 [0,2-0,5]. Aucun patient n'a eu d'arrêt de 5FU sans réduction de dose préalable. Les raisons principales pour un arrêt ou une diminution de dose entre le 2^{ème} et le 12^{ème} cycle étaient une toxicité hématologique pour 39% des patients, une toxicité neurologique pour 25% et d'autres toxicités pour 11% des patients. Les autres raisons d'arrêt ou de diminution de dose étaient une progression de la maladie pour 4% des patients et un refus de continuer la chimiothérapie pour 3% des patients. Pour 19%, la raison était inconnue. Au total, 43 patients (28%) ont eu un nombre de cycles inférieur à 12.

4.3.3.3 Dose intensité relative inférieure à 0,85

La DIR médiane de 5FU était de 0,91 Q1 Q3 [0,68-0,99] avec une DIR médiane du bolus de 0,83 Q1 Q3 [0,46-1,00] et une DIR de l'infusion de 5FU de 0,97 Q1 Q3 [0,67-1,00]. Les patients ont reçu en médiane 12 cycles Q1 Q3 [11-12], indiquant que 50 % des patients avaient une DIR au moins égale à 0,91 ainsi que 12 cycles. Au total, 57 patients (37%) ont eu une DIR < 0,85. La DIR de 5FU était statistiquement plus élevée chez les patients de moins de 65 ans et d'au moins 70 ans par rapport aux patients de [65-70[ans (Figure 10).

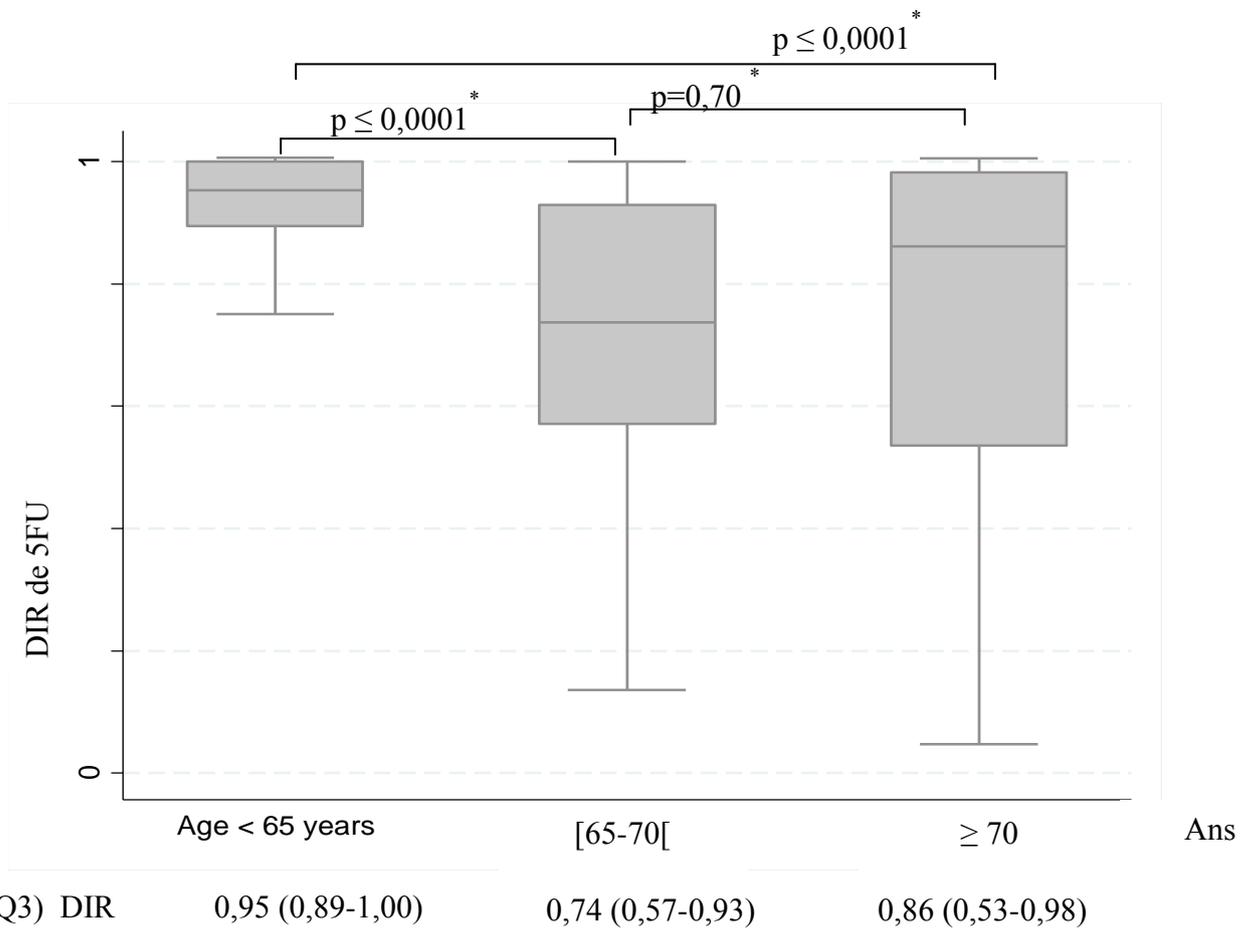


Figure 10. Dose Intensité Relative (DIR) de 5FU selon les classes d'âge

DIR : Dose Intensité Relative

* comparaisons post hoc deux à deux en utilisant la correction de Bonferroni; p statistiquement significatif si $<0,017$

4.3.4 Analyse descriptive de la chimiothérapie au sein de la cohorte CORSAGE pour l'oxaliplatine

4.3.4.1 Réduction de dose d'au moins 15 % au premier cycle

Pour l'oxaliplatine, une réduction de dose au premier cycle a eu lieu chez 4 patients (3%), seule chez 1 patient et combinée avec une réduction de 5FU chez 3 patients.

4.3.4.2 Réduction de dose après le premier cycle et arrêt de l'oxaliplatine

Chez 129 patients (84%), une réduction de dose a eu lieu entre le 2^{ème} et le 12^{ème} cycle en médiane au 6^{ème} cycle Q1 Q3 [4-8].

Les motifs de réduction de dose au premier cycle étaient une aggravation de la fonction rénale chez 2 patients et étaient inconnus chez les 2 autres patients. La réduction d'oxaliplatine a été suivie par un arrêt chez 90 patients (70%) après un nombre médian de 9 cycles Q1 Q3 [7-12] ; 6 patients ont eu un arrêt d'oxaliplatine sans réduction de dose antérieure. Les principaux motifs d'arrêt étaient une toxicité neurologique pour 46 patients (51%), une toxicité hématologique pour 10 patients (11%), d'autres toxicités pour 15 patients (17%), une altération de l'état générale pour 6 patients (7%), une progression de la maladie pour 3 patients (3%). Pour 17,7%, la raison était inconnue. Au total, 96 patients (63%) ont eu un nombre de cycles inférieur à 12.

4.3.4.3 Dose intensité relative inférieure à 0,85

La DIR médiane d'oxaliplatine était de 0,7 [0,55-0,88] avec un nombre médian de 10 cycles Q1 Q3 [7-12]. Au total, 108 patients (70%) ont eu un nombre de cycles inférieur à 12. La DIR d'oxaliplatine était statistiquement plus basse chez les patients d'au moins 70 ans par rapport aux patients de moins de 65 ans mais pas par rapport aux patients de [65-70[ans (Figure 11).

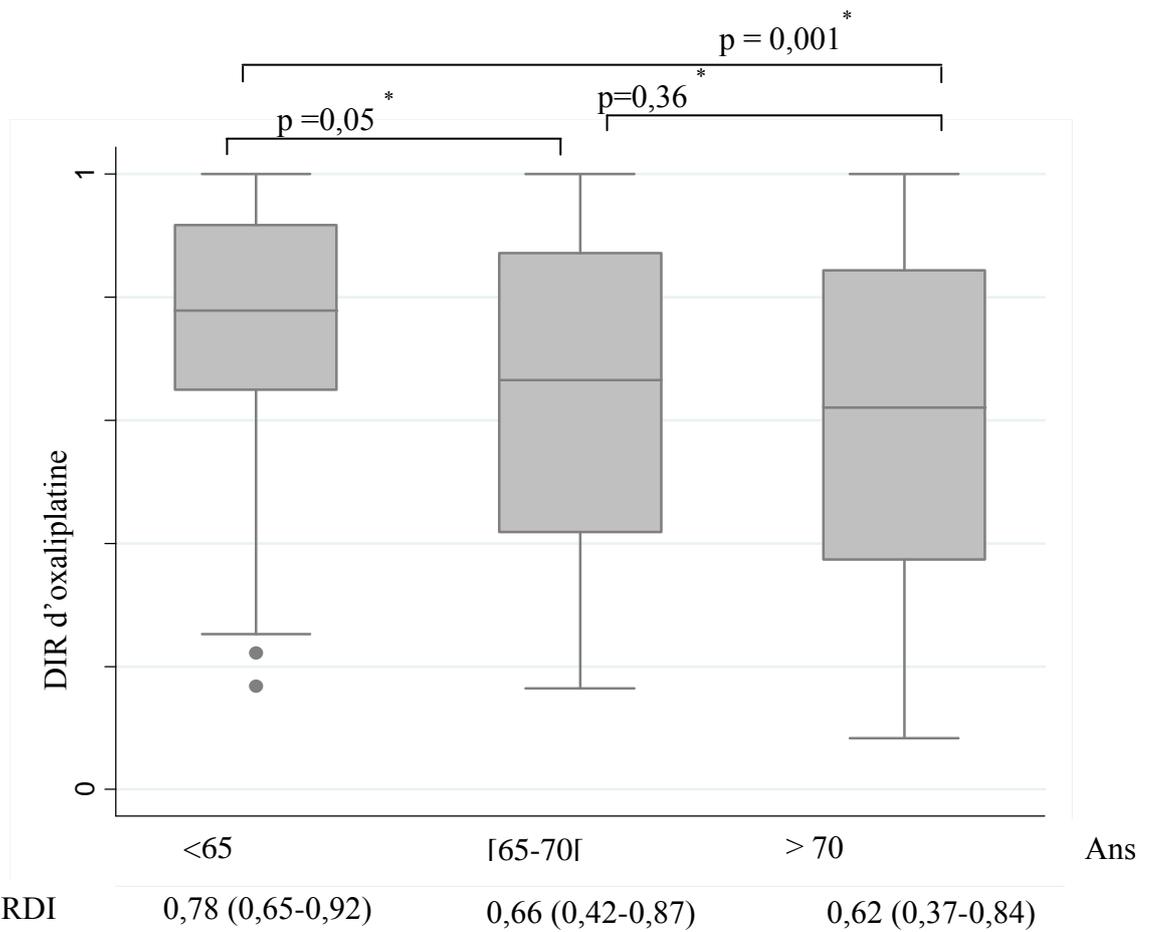


Figure 11. Dose intensité relative (DIR) d'oxaliplatine selon les classes d'âge

* comparaisons post hoc deux à deux en utilisant la correction de Bonferroni ; p statistiquement significatif si <0,017

4.3.5 Analyse des facteurs associés à la non faisabilité de la chimiothérapie du 5FU

4.3.5.1 Réduction de dose au premier cycle

Analyse univariée

En analyse univariée, le sous-groupe avec la réduction de 5FU au premier cycle avait une proportion plus importante de patients avec une altération du statut fonctionnel ($PS \geq 2$) (19 % vs 4% ; $p=0,004$), des valeurs plus hautes d'index de Charlson (1,5 Q1 Q3[1-3] versus 0 [0-1,5]; $p=0.001$) et un nombre plus élevé de médicaments (4 [3-6,5] versus 1 [0-3]; $p<0,0001$) comparativement aux patients sans réduction de dose. La classe d'âge des [65- 70[ans avait une plus importante proportion de patients avec non faisabilité de la chimiothérapie (qu'elle soit définie par une réduction de dose au premier cycle, un arrêt ou une DIR diminuée) comparativement au groupe de patients de moins de 65 ans ou au groupe de patients de 70 ans ou plus. Ces résultats sont illustrés dans le tableau 17.

Analyse multivariée

Le nombre de médicaments était étroitement corrélé à l'index de Charlson ($\rho =0,71$; $p<0,0001$), cette variable n'a donc pas été choisie comme variable explicative en analyse multivariée dans le modèle comportant l'index de Charlson. Les variables PS et index de Charlson étaient elles aussi très corrélées ($\rho =0,40$; $p<0,0001$), elles n'ont pas été introduites dans le même modèle. Nous avons donc construit 2 modèles : le Modèle 1 avec l'âge et l'index de Charlson et le Modèle 2 avec l'âge, le PS et le nombre de médicaments.

En analyse multivariée, comparativement à la classe d'âge inférieure à 65 ans ou à la classe d'âge d'au moins 70 ans, les patients de la classe d'âge [65-70[ans avaient une proportion plus importante de réduction de 5FU au premier cycle. Les autres facteurs indépendamment associés à la réduction de 5FU au premier cycle étaient un $PS \geq 2$, une augmentation de l'index de Charlson et une augmentation du nombre de médicaments (Tableau 18). La

comparaison des modèles par l'AIC et le BIC réalisé sur un effectif de 62 patients retrouvait une adéquation supérieure du Modèle 2. (AIC = 239 et BIC = 255 pour le Modèle 2 et AIC = 246 et BIC = 266 pour le Modèle 1).

Tableau 18. Analyse multivariée des facteurs associés avec la réduction initiale de 5FU : étude de cohorte CORSAGE

	Modèle 1 *		Modèle 2 *		
	ORa [95%IC]	<i>p</i> †	ORa [95%IC]	<i>p</i> †	
Age, années	< 65	1	0,03	1	0,03
	[65-70[5,5 [1,5-19,9]		5,37 [1,36-21,32]	
	≥ 70	2,6 [0,7-9,5]		1,86 [0,47-7,36]	
Index de Charlson, augmentation de 1-point		1,4 [1,05-1,82]	0,02	-	
PS=0		-	0,07	1	0,07
PS=1		-		2,32 [0,83-6,50]	
PS≥2		-		6,02 [1,15-31,40]	
Nombre de médicaments, augmentation de 1-point		-	0,04	1,19 [1,00-1,42]	0,04
BIC		147,9		95,6	
AIC		139,4		82,8	

ORa, odds ratio ajusté; IC, intervalle de confiance; PS: Performance Status, BIC : AIC : Critère d'Information d' Akaike ; BIC : Bayesian Information Criterion

*analyse multivariée par régression logistique incluant les variables âge, Index de Charlson et PS pour le Modèle 1 et les variables âge , nombre de médicaments et PS, pour le Modèle 2 compte tenu d'une corrélation importante entre l'Index de Charlson et le nombre de médicaments

† test de Wald

4.3.5.2 Arrêt du 5FU avant 12 cycles

Les facteurs associés en univarié avec l'arrêt du 5FU étaient la classe d'âge [65-70[ans, le PS, l'index de Charlson, l' IMC et le nombre de médicaments.

Comme pour les analyses précédentes, deux modèles ont été créés pour l'analyse multivariée compte tenu d'une corrélation importante entre les variables PS et index de Charlson et index de Charlson et nombre de médicaments. En analyse multivariée, dans le Modèle 1 la classe d'âge [65-70[ans était associée de manière significative à l'arrêt de 5FU par rapport aux patients de moins de 65 ans (ORa =4,11 95% IC [1,24-13,70] ; p=0,02) mais pas par rapport à la classe d'âge des patients d'au moins 70 ans (ORa=2,09 95% IC [0,66-6,60] ; p=0,20) après ajustement sur le nombre de médicaments (ORa= 1,15; 95%IC, [0,98-1,36]; p=0,09), l' IMC (ORa 1 point d'augmentation Kg/m² = 0,86; 95%IC,[0,77-0,97]; p=0,02) et le PS_≥2 (ORa= 3,29; 95%IC [0,76-14,1]; p=0,11).

Dans le Modèle 2 en analyse multivariée, la classe d'âge [65-70[ans était associée de manière significative à l'arrêt de 5FU par rapport aux patients de moins de 65 ans (ORa =3,89 95% IC [1,32-11,44] ; p=0,01) mais pas par rapport à la classe d'âge des patients d'au moins 70 ans (ORa=1,84 95% IC [0,65-5,2] ; p=0,20) après ajustement sur l' IMC (ORa 1 point d'augmentation Kg/m² = 0,89; 95%IC,[0,81-0,99]; p=0,03) et l'index de Charlson (ORa1 point d'augmentation=1,06[0,80-1,39] ; p=0,67).

4.3.5.3 DIR inférieure à 0,85

Les facteurs associés en univarié à la DIR < 0,85 étaient la classe d'âge [65-70[ans, le PS, l'index de Charlson, l' IMC et le nombre de médicaments.

Comme pour les analyses précédentes, deux modèles ont été créés pour l'analyse multivariée compte tenu d'une corrélation importante entre les variables PS et index de Charlson et index de Charlson et nombre de médicaments.

En analyse multivariée, dans le Modèle 1 la classe d'âge [65-70[ans était associée de manière significative à une DIR < 0,85 par rapport aux patients de moins de 65 ans (ORa =6,47 95% IC [2,03-20,5] ; p=0,002) mais pas par rapport à la classe d'âge des patients d'au moins 70 ans (ORa=2,61 95% IC [0,90-7,56] ; p=0,08) après ajustement sur le nombre de médicaments (ORa= 1,24; 95%IC, 1,05-1,47; p=0,01), l' IMC (ORa_{1 point d'augmentation Kg/m²} = 0 ,90; 95%IC,[0,81-1,00]; p=0,06) et le PS \geq 2 (ORa= 2,66; 95%IC [0,53-13,57]; p=0,24). Dans le Modèle 2, en analyse multivariée, la classe d'âge [65-70[ans était associée de manière significative à l'arrêt de 5FU par rapport aux patients de moins de 65 ans (ORa =6,70 95% IC [2,49-17,9] ; p<0,001) et par rapport à la classe d'âge des patients d'au moins 70 ans (ORa=3,35 95% IC [1,41-7,95] ; p=0,006) après ajustement sur l' IMC (ORa_{1 point d'augmentation Kg/m²} = 0 ,93; 95%IC,[0,85-1,03]; p=0,17) et l'index de Charlson (ORa_{1 point d'augmentation}=1, 38 95%IC[1,06-1,79] ; p=0,01).

4.3.6 Analyse de l'effet prescripteur pour les différentes mesures de faisabilité.

Dans le modèle multi niveau avec intercept et pente aléatoires avec le médecin prescripteur au niveau 2 et le patient au niveau 1, la variance inter prescripteur était statistiquement différente (p<0,0001) indiquant des différences significatives entre les prescripteurs concernant les réductions de dose de 5FU au premier cycle et la DIR inférieure à 0,85. Cette variabilité inter prescripteur n'existait pas pour la troisième mesure de la faisabilité : l'arrêt de la chimiothérapie (p=0,25). Après prise en compte de cette variabilité inter prescripteurs, l'âge, le PS et l'index de Charlson n'étaient plus significativement associés à la faisabilité de la chimiothérapie (mesurée par une réduction de dose de 5FU au premier cycle ou une DIR < 0,85). Cependant, nous avons décidé de ne pas présenter les résultats de la cohorte CORSAGE à l'aide de modèle multi niveau compte tenu du fait que la différence interprescripteur n'était expliquée que par un seul prescripteur.

4.3.7 Analyse des facteurs associés à la non faisabilité de l'oxaliplatine

En analyse univariée, les patients âgés de 70 ans ou plus avaient une proportion plus importante d'arrêt de l'oxaliplatine comparativement aux patients de moins de 65ans (68% vs 54% ; $p=0,01$) mais pas comparativement aux patients de [65- 70[ans (68 % vs 72% ; $p=0,74$). Les autres facteurs associés au seuil $p<0,15$ étaient le nombre médian de médicaments (2[0-5] dans le groupe avec arrêt de l'oxaliplatine vs 1,5[0-3] dans le groupe sans arrêt de l'oxaliplatine; $p=0,07$), et le PS ≥ 2 (10,2 % dans le groupe arrêt vs 2 % dans le groupe sans arrêt ; $p=0,07$). Il n'y avait pas de différence significative d'index de Charlson entre les 2 groupes (avec 0[0-2] dans le groupe arrêt et 1[0-2] dans le groupe sans arrêt; $p=0,83$). Les toxicités n'ayant été recueillies qu'en cas de diminution de dose ou d'arrêt d'oxaliplatine dans cette étude et non à chaque cycle indépendamment du critère de jugement, nous ne pouvions pas introduire les toxicités dans l'analyse univariée des facteurs associés aux différentes mesures de la faisabilité. L'ensemble des facteurs associés au seuil $p<0,15$ à l'arrêt de l'oxaliplatine étaient non significatifs en analyse multivariée. Aucun facteur n'était associé en univarié à une DIR < 0,85 de l'oxaliplatine.

4.3.8 Association entre la faisabilité de la chimiothérapie et la mortalité à un an.

La médiane de suivi était de 28,9 mois [5,9-49,8], 85,6% des patients étaient vivants à 1 an. L'hypothèse des hasards proportionnels n'était pas vérifiée. Les variables arrêt de 5FU et d'oxaliplatine étaient des variables dépendantes du temps.

Pour le 5FU, en analyse univariée, il n'existait pas d'association entre l'âge et la mortalité à un an (HR=1,03 IC95% [0,99-1,09] ; $p=0,11$). Il existait une association entre la mortalité à un an et l'arrêt du 5FU (HR=3,31 [1,24-8,82] ; $p=0,02$), le statut fonctionnel altéré (PS ≥ 2) (HR=5,34 [1,17-24,48] ; $p=0,03$), l'index de Charlson (HR=1,32[1,05-1,65] ; $p=0,02$) et le nombre de médicaments (HR=1,22[1,03-1,45] ; $p=0,02$).

Compte tenu des difficultés d'analyse et d'interprétation du lien entre la faisabilité et la mortalité à un an, il a été décidé de ne pas présenter d'analyse multi variée des facteurs associés à la mortalité à un an. La faisabilité étant une variable dépendante du temps, sa prise en compte dans les analyses doit utiliser des méthodes différentes présentées dans la discussion.

5 Discussion

5.1 Principaux résultats.

5.1.1 Fréquence de faisabilité des traitements anticancéreux.

L'analyse de la cohorte ELCAPA 03 (385 patients atteints d'un cancer solide âgés en moyenne de 80 ans) suggère que chez les patients âgés de 70 ans ou plus atteints d'un cancer solide, le plan de traitement anticancéreux considéré dans sa globalité (*ie* l'ensemble des modalités proposées) était faisable pour 87% des patients avec un cancer localisé et 66% pour les patients avec métastases. Lorsque l'on considérait la modalité chimiothérapie, la faisabilité chutait à 70% et 60% respectivement dans les 2 groupes. A l'inverse, pour les autres modalités de traitements (chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie), la faisabilité était de plus de 95% pour les patients sans métastase et entre 83% pour la chirurgie et 100% pour la radiothérapie chez les patients avec métastases.

Dans la cohorte AGEVIM (193 patients atteints d'un cancer de vessie métastatique âgés en moyenne de 75 ans), trois quarts des patients ont eu une chimiothérapie faisable quel que soit le protocole initialement prescrit. Les fréquences de faisabilité variaient selon le protocole de chimiothérapie de 50% à plus de 80% avec une fréquence la plus élevée pour le protocole CCC.

Dans la cohorte CORSAGE (153 patients de tout âge atteints d'un cancer colorectal stade II ou III pour lesquels un traitement par chimiothérapie par FOLFOX 6 modifié (association de 5FU et d'oxaliplatine) a été décidé), 72 % des patients ont reçu les 12 cycles prévus de 5FU contre 40% des patients pour l'oxaliplatine. Près de deux tiers des patients ont reçu une DIR > 0,85 pour le 5FU contre seulement un tiers pour l'oxaliplatine.

5.1.2 Choix du traitement et de la dose « optimaux » anticancéreux chez les patients âgés

Concernant le choix d'une dose « standard » ou réduite d'emblée, une réduction de dose d'au moins 15% au premier cycle concernait 20% des patients de la cohorte CORSAGE pour le 5FU et seulement 2% des patients pour l'oxaliplatine. Cette réduction de dose n'était pas plus importante chez les patients d'au moins 70 ans par rapport à ceux de moins de 65 ans. C'est en effet au sein de la classe d'âge [65-70[ans que la réduction de dose au premier cycle était la plus importante. Cette relation entre la classe d'âge [65-70[ans persistait après la prise en compte du statut fonctionnel et des comorbidités.

Concernant le choix du protocole de chimiothérapie, optimal ou adapté, dans la cohorte AGEVIM, moins de la moitié des patients avait une prescription initiale de protocole CCC (à base de GC ou de MVAC), considéré comme le protocole optimal dans le cancer de vessie métastatique.

5.1.3 Facteurs associés à la faisabilité des traitements anticancéreux.

Compte tenu d'une fréquence de faisabilité très élevée pour les traitements en dehors de la chimiothérapie (chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie), nous avons étudié les facteurs associés à la faisabilité uniquement pour la chimiothérapie.

Les facteurs associés à la faisabilité de la chimiothérapie de manière indépendante dans la cohorte ELCAPA étaient le fait d'avoir un statut fonctionnel ou une autonomie non altérés, évalués par le PS ou par l'ADL, d'avoir une bonne fonction rénale et le fait de ne pas être seul à domicile. L'association entre la diminution de l'âge et la faisabilité disparaissait après prise en compte des facteurs de confusion comme le statut fonctionnel ou l'autonomie et la fonction rénale.

Dans la cohorte AGEVIM, une diminution de l'âge et du nombre de métastases étaient associés à la faisabilité de la chimiothérapie indépendamment du statut fonctionnel.

Dans la cohorte CORSAGE, la faisabilité de l'oxaliplatine était moins importante chez les patients âgés de 70 ans et plus par rapport aux patients de moins de 70 ans. La faisabilité pour le 5FU était par contre plus fréquente chez les patients de plus de 70 ans par rapport à ceux d'au moins 65 ans et de moins de 70 ans. Les patients dans la classe d'âge [65-70[ans avaient une moindre faisabilité de la chimiothérapie après ajustement sur le statut fonctionnel évalué par le PS, les comorbidités évaluées par l'index de Charlson et le nombre de médicaments. Cette association entre la classe d'âge [65-70[ans et la non faisabilité de la chimiothérapie était retrouvée quelle que soit la mesure de la non faisabilité.

5.1.4 Facteurs associés au choix du protocole et de la dose « optimaux »

Dans la cohorte CORSAGE, la réduction de dose de 5FU au premier cycle n'était pas plus importante chez les patients d'au moins 70 ans par rapport à ceux de moins de 65 ans. C'est en effet au sein de la classe d'âge [65-70[ans que la réduction de dose au premier cycle était la plus importante. Cette relation entre la réduction de dose de 5FU et la classe d'âge [65-70[ans persistait après la prise en compte du statut fonctionnel et des comorbidités.

Dans la cohorte AGEVIM, la probabilité pour le patient de recevoir le traitement optimal diminuait avec l'augmentation de l'âge allant de 57% chez les patients âgés de 70 à 75 ans, à moins de 5 % chez les patients d'au moins 80 ans après prise en compte des facteurs de confusion comme le sexe, le PS ou la clairance de la créatinine.

5.1.5 Association entre la faisabilité de la chimiothérapie et la mortalité à un an

Dans les trois cohortes ELCAPA, AGEVIM et CORSAGE, il existait une association entre la faisabilité et la mortalité à un an. Dans aucune des 3 cohortes étudiées, il n'a été retrouvé d'association entre l'âge seul et la mortalité à un an.

Cette association entre faisabilité et mortalité est à interpréter avec précaution compte tenu des différents biais générés par l'analyse détaillée dans la suite de la discussion.

5.2 Cohérence externe.

5.2.1 Fréquence de faisabilité des traitements.

5.2.1.1 Chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie

Les fréquences de faisabilité de la chirurgie, de la radiothérapie et de l'hormonothérapie ont été étudiées au sein de la cohorte ELCAPA chez les patients âgés d'au moins 70 ans. Ces fréquences étaient supérieures à 90% chez les patients avec un statut non métastatique et supérieur à 80 % chez les patients avec un statut métastatique. Pour la chirurgie, les fréquences de faisabilité étaient similaires à celles retrouvées dans la littérature dans le cancer colorectal que ces études prennent en compte la morbidité post opératoire ou pas dans la mesure de la faisabilité (10, 11, 40).

Pour la radiothérapie, les fréquences de faisabilité étaient supérieures à 95% quel que soit le statut. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans deux études de petits effectifs associant chimiothérapie et radiothérapie chez des patients d'au moins 75 ans (36, 37) atteints d'un cancer rectal. Pour l'hormonothérapie, les fréquences de faisabilité étaient supérieures à 95% quel que soit le statut dans la cohorte ELCAPA. A notre connaissance aucune étude n'a étudié la faisabilité de l'hormonothérapie chez les patients âgés.

5.2.1.2 *Chimiothérapie (différences selon les populations étudiées et selon les mesures de faisabilité)*

Les fréquences de faisabilité de la chimiothérapie étaient très variables dans nos 3 cohortes étudiées, variant de 30 à 80 %. Cette variabilité concorde avec les résultats des études précédentes dans lesquelles les fréquences de faisabilité de la chimiothérapie variaient de 5% (22, 23, 25-32) à 80% (49). Cette variabilité peut s'expliquer par 3 éléments :

- l'hétérogénéité des populations étudiées : en terme oncologique (localisation tumorale et stade plus ou moins avancé), et générales (âge, statut fonctionnel, comorbidités),
- la définition de la faisabilité, également très hétérogène selon les études,
- l'hétérogénéité des traitements étudiés avec des toxicités potentiellement différentes.

Dans notre étude, les populations étudiées étaient très hétérogènes. La cohorte ELCAPA concernait une population avec plusieurs localisations différentes de patients âgés d'au moins 70 ans. La cohorte AGEVIM ne concernait que des patients d'au moins 70 ans atteints d'un cancer de vessie métastatique. La cohorte CORSAGE ne concernait que des patients de tout âge atteints d'un cancer colorectal de stade II ou III, traités par FOLFOX 6 modifié. Les fréquences de faisabilité les plus élevées étaient retrouvées dans les études (22, 23, 76) incluant uniquement des patients sans métastase. Ce résultat pose la question de la mesure de la faisabilité de la chimiothérapie chez les patients avec métastases concernant notamment la prise en compte de la progression de la maladie.

La mesure de la faisabilité variait dans notre étude et dans la littérature. Dans les cohortes ELCAPA et AGEVIM, nous avons défini la faisabilité par un nombre de cycles de chimiothérapie. Dans la cohorte CORSAGE, nous avons des données plus fines (dose de chaque molécule par cycle) et nous avons construits 3 mesures différentes de faisabilité: la première définie par la dose de chimiothérapie au 1^{er} cycle, la seconde par le nombre de

cycles et la troisième par la dose intensité relative totale (le rapport entre la dose réellement reçue et la dose prévue). Dans la littérature, la faisabilité était le plus souvent définie par une réduction de dose (30, 31, 33), par une réduction du nombre de cycles ou une augmentation du délai entre les cycles (22, 23, 25, 26, 33). D'autres études utilisaient un critère composite (28) incluant la mortalité toute cause et/ou les toxicités de grade III ou IV (28, 31) et/ou l'arrêt de traitement et/ou l'hospitalisation en cours de chimiothérapie (31).

Dans la plupart des études précédentes (22, 23, 25-32) comme dans les cohortes CORSAGE et AGEVIM, la faisabilité n'était analysée que chez les patients pour lesquels un traitement avait été débuté. Le fait d'analyser la faisabilité uniquement chez les patients ayant débuté un traitement surestime probablement la fréquence de faisabilité. En effet, l'étude retrouvant les fréquences de faisabilité les plus faibles était une étude néerlandaise (32) analysant la faisabilité chez l'ensemble des patients âgés ayant une indication théorique de chimiothérapie selon les recommandations internationales de traitement. Dans cette étude réalisée sur 316 patients atteints d'un cancer colorectal de tout âge, 95% des dossiers de patients atteints de cancer étaient discutés en RCP. Ce chiffre laissait suggérer que l'ensemble des patients âgés atteints de cancer avaient accès à l'hôpital et à la RCP. Dans cette étude, les chiffres de faisabilité de traitement étaient très inférieurs à ceux retrouvés dans notre étude et dans les études précédentes avec 9% de faisabilité chez les patients d'au moins 70 ans avec chimiothérapie curative et 5% chez les patients du même âge avec chimiothérapie curative.

5.2.2 Facteurs associés à la faisabilité de la chimiothérapie

Le rôle de l'âge chronologique dans la faisabilité a été analysé dans deux types de cohorte: une cohorte incluant des patients de tout âge la cohorte CORSAGE et deux cohortes n'incluant que des patients âgés, ELCAPA et AGEVIM.

5.2.2.1 Relation entre l'âge et la faisabilité dans les études incluant des patients de tout âge

Chez les patients atteints de cancer colorectal (6, 12, 13) et de cancer du sein (7), les essais ayant inclus des patients de tout âge suggèrent des fréquences de faisabilité similaires quel que soit l'âge. Ces études comparaient la faisabilité chez les patients de plus de 65 ans *versus* moins de 65 ans (7, 13) ou chez les patients de plus de 70 ans *versus* moins de 70 ans (6, 12). Chez les patients atteints d'un cancer de vessie, les résultats des essais sont contradictoires. En effet, une analyse poolée de 4 essais de phase II et phase III ayant inclus 381 patients de tout âge avec chimiothérapie à base de platine pour un cancer de vessie métastatique retrouvait des fréquences similaires de faisabilité chez les patients de plus ou moins 70 ans (8). Une seconde analyse poolée, plus récente, de 8 essais de phase II et phase III ayant inclus 543 patients de tout âge traités uniquement par régime(s) à base de cisplatine retrouvait une faisabilité plus faible chez les patients d'au moins 70 ans par rapport à ceux de moins de 70 ans (9).

Dans les études observationnelles ayant inclus des patients de tout âge, l'âge supérieur à 65 ans (23) ou supérieur à 75 ans (25) était associé à une non faisabilité plus fréquente de la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer colorectal (23) ou d'un lymphome non hodgkinien (25). Parmi nos 3 cohortes étudiées, seule la cohorte CORSAGE comportait des patients de tout âge. Dans cette cohorte, nous avons trouvé une association entre l'âge et la faisabilité du 5FU avec une faisabilité moins importante chez les patients de 65-69 ans par rapport aux patients de moins de 65 ans et aux patients d'au moins 70 ans. Cette association suggérait une relation en U entre l'âge et la faisabilité du 5FU. Cette association n'était pas modifiée après la prise en compte du PS, de l'index de Charlson et du nombre de médicaments. Cette relation pourrait être secondaire à un biais de sélection « referral bias » des patients d'au moins 70 ans, suggérant que les patients âgés d'au moins 70 ans présentés en RCP pour une chimiothérapie anticancéreuse ont en général un meilleur statut fonctionnel et

une maladie moins avancée que ceux non présentés (77). Cette hypothèse est en accord avec les résultats de l'étude néerlandaise (32) mentionnée plus haut qui a analysé la conformité entre les recommandations internationales de traitement dans le cancer colorectal et les indications de chimiothérapie décidées en RCP. Dans cette étude, à l'issue de la RCP, 98 % des patients de moins de 70 ans éligibles pour une chimiothérapie curative étaient adressés à un oncologue en vue de débiter le traitement. Parmi eux 83%, débutaient une chimiothérapie. Ce chiffre élevé suggérerait un adressage quasi systématique des patients de moins de 70 ans à un oncologue pour débiter la chimiothérapie quels que soient les comorbidités ou le statut fonctionnel.

Cependant on ne peut pas éliminer le fait que ce résultat contre intuitif pourrait être secondaire au hasard dans notre étude, en tant que risque α c'est-à-dire le risque de conclure à une différence alors qu'elle n'existe pas réellement.

Dans la même étude, seuls 68 % des patients âgés d'au moins 70 ans avec indication théorique de chimiothérapie curative décidée en RCP étaient adressés à un oncologue pour débiter le traitement. Parmi eux, 66% des patients débutaient une chimiothérapie. Les raisons principales de non adressage des patients à l'oncologue étaient l'âge élevé du patient pour 50% des patients, l'existence de comorbidités ou d'une altération fonctionnelle pour plus de 30% des patients ou l'absence de bénéfices attendus de la chimiothérapie. Cette hypothèse de non sélection des patients de moins de 70 ans contrairement aux patients de plus de 70 ans pourrait expliquer l'association entre la faisabilité et l'âge chez les patients de 65 à 69 ans comparativement aux patients d'au moins 70 ans dans la cohorte CORSAGE.

5.2.2.2 *Relation entre l'âge et la faisabilité dans les études incluant uniquement des patients âgés*

Les cohortes ELCAPA et AGEVIM concernaient uniquement des patients d'au moins 70 ans. Dans la cohorte AGEVIM 20 % des patients étaient âgés d'au moins 80 ans et 20 % avaient un statut fonctionnel altéré avec un PS \geq 2, deux critères fréquents de non-inclusion dans les essais cliniques. Nous n'avons pas trouvé d'association entre l'âge et la faisabilité de la chimiothérapie dans la cohorte ELCAPA. A l'inverse, l'âge élevé était associé à la non faisabilité dans la cohorte AGEVIM. Cette différence peut s'expliquer par le fait que dans la cohorte ELCAPA, des facteurs gériatriques de confusion potentiels entre l'âge et la faisabilité de la chimiothérapie étaient pris en compte. Des facteurs de confusion comme l'isolement social ou l'autonomie étaient en effet pris en compte dans la cohorte ELCAPA, contrairement à la cohorte AGEVIM dans laquelle ces facteurs n'étaient pas recueillis.

A contrario, les deux études (22, 26) multicentriques de cohorte incluant des patients de 65 ans ou plus atteints d'un cancer colorectal de stade III retrouvant une association entre l'âge (supérieur à 70 ans (26) ou 75 ans (22)) et la non faisabilité de la chimiothérapie ne prenaient en compte ni le statut fonctionnel ni l'environnement social.

Une autre explication pourrait être que le lien entre âge et faisabilité de la chimiothérapie n'est pas univoque selon le type de tumeur, le stade ou la nature des molécules de chimiothérapie utilisées.

5.2.2.3 *Autres facteurs associés à la faisabilité de la chimiothérapie*

Rôle de l'environnement social

L'association entre un environnement social favorable (mesuré par le fait d'être marié) et la meilleure faisabilité de la chimiothérapie a été retrouvée antérieurement dans une étude de cohorte de plus de 1700 patients atteints de cancer colorectal de stade III âgés de 65 ans et plus (26). Dans cette étude, l'âge restait cependant associé à la non faisabilité de la

chimiothérapie après la prise en compte de l'environnement social contrairement à notre étude.

Rôle du statut fonctionnel

Les études réalisées uniquement chez des patients âgés prenant en compte le statut fonctionnel (mesuré par le PS (78) ou l'indice de Karnofsky (28)) ont trouvé une association entre un statut fonctionnel non altéré et une meilleure faisabilité de la chimiothérapie. Ces études concernaient des patients atteints de cancers colorectaux, du sein, du poumon (28), et de l'ovaire (78). L'association entre le statut fonctionnel et la faisabilité a été retrouvée dans nos 3 cohortes quelle que soit la population étudiée, la mesure de la faisabilité ou du statut fonctionnel étudié.

Rôle des comorbidités

Dans notre étude, les comorbidités étaient évaluées par le CIRS G dans la cohorte ELCAPA et par l'index de Charlson dans les cohortes AGEVIM et CORSAGE. Il n'existe en effet pas de consensus sur les scores de comorbidités les plus adaptés en oncologie et sur l'existence d'un score plus adapté par rapport aux autres (79).

Les études précédentes qu'elles soient observationnelles (22, 25) ou expérimentales (31) n'ont pas retrouvé d'association entre l'index de comorbidités Charlson et la faisabilité. Ces résultats sont comparables avec les résultats retrouvés dans les cohortes ELCAPA et AGEVIM dans lesquelles les comorbidités étaient mesurées respectivement par le CIRS G ou l'index de Charlson. Ces résultats sont surprenants. On pouvait en effet penser que le fait d'avoir des comorbidités aurait été associé à une faisabilité plus faible notamment par le risque de décompensations des comorbidités en cours de traitement.

Cette association s'expliquerait également par le fait que la polymédication pourrait faire craindre aux médecins prescripteurs (20) une toxicité plus importante de la chimiothérapie ou

des interactions médicamenteuses entre traitement sous-jacent et molécules de chimiothérapie. Cela conduirait à un choix de réduction de dose initiale plus fréquent (14).

Les résultats négatifs entre comorbidités et non faisabilité peuvent aussi s'expliquer par le faible nombre de comorbidités présents chez les patients âgés traités pour un cancer dans les études précédentes et dans nos cohortes (par rapport à une population gériatrique non cancéreuse). Cette hypothèse selon laquelle le niveau de comorbidités des patients âgés traités pour leur cancer serait plus faible que celui de l'ensemble des patients âgés avait déjà été évoquée dans des études précédentes (77, 80). Nous pouvons faire l'hypothèse que si les patients âgés traités avaient un nombre de comorbidités plus important, l'association entre comorbidités et non faisabilité serait retrouvée.

Nous avons trouvé une association entre la fonction rénale et la faisabilité de la chimiothérapie dans la cohorte ELCAPA. A notre connaissance, cette association n'avait pas été montrée dans des études précédentes. Cette association est très probablement en rapport avec le lien entre la clairance de la créatinine et le risque de toxicité de la chimiothérapie. Ceci pourrait expliquer le fait que dans notre étude, l'altération de la fonction rénale était associée à la non faisabilité de la chimiothérapie uniquement dans le groupe de patients ayant débuté la chimiothérapie. Le fait que le score prédictif de toxicité de la chimiothérapie construit par Hurria et ces collaborateurs prenne en compte la clairance de la créatinine dans son calcul (15) est cohérent avec nos résultats.

5.2.2.4 Facteurs associés à la mortalité à 1 an

Relation entre la faisabilité et la survie

L'association entre la faisabilité de la chimiothérapie et un meilleur pronostic a été retrouvée dans des études antérieures chez les patients atteints d'un cancer colorectal (22, 23). Nous avons également retrouvé cette association dans les 2 cohortes CORSAGE et AGEVIM ayant

analysé les facteurs associés à la survie. Le lien causal entre la faisabilité et la survie est difficile à interpréter.

La première difficulté est liée au fait que les méthodes d'analyse utilisées pour la variable « faisabilité » dans les études antérieures sont peu ou pas adaptées à l'analyse du lien entre faisabilité et survie. La plupart du temps, la faisabilité est considérée comme une variable explicative « comme une autre » et est donc traitée comme une variable d'inclusion (comme l'âge, le sexe ou le stade tumoral). Or, la faisabilité est en fait une variable dont le statut varie au cours du temps et n'est pas un état qu'on peut définir à l'inclusion. En effet, le modèle de survie de Cox, le plus classiquement utilisé, introduit un effet multiplicatif des covariables explicatives sur une fonction de hasard de base avec l'hypothèse principale que le risque entre deux individus doit être proportionnel au cours du temps. Les résultats d'une telle analyse sont biaisés lorsqu'il existe un ou plusieurs facteurs de confusion dépendants du temps « time dependant confunders », c'est-à-dire une variable associée à la survie qui est dépendante du temps et qui prédit aussi le traitement. Nous avons fait un modèle de survie de Cox avec une variable dépendante du temps pour essayer de limiter ce problème.

La deuxième difficulté rencontrée est liée au fait que certaines caractéristiques associées à la faisabilité étaient à la fois associées au type de traitement choisi comme le protocole de chimiothérapie dans la cohorte AGEVIM mais aussi à la mortalité (81). La faisabilité pourrait être une variable intermédiaire entre d'une part le traitement et les caractéristiques initiales et d'autre part la mortalité.

La méthode des graphiques acycliques orientés (75) appliquée aux données de la cohorte AGEVIM a apporté un support qualitatif à l'étude des relations causales entre la faisabilité et la survie. Cette méthode n'était cependant pas une méthode d'analyse statistique. Une réflexion est nécessaire sur l'utilisation de modèles statistiques, permettant de quantifier la

part attribuable à la faisabilité sur la survie. Les modèles à équations structurelles et les modèles marginaux structuraux (82) sont une piste. Les modèles à équations structurelles (83) ont pour avantage de quantifier à la fois l'effet direct du traitement anticancéreux sur l'évènement étudié, la survie et l'effet indirect à travers une variable intermédiaire la faisabilité du traitement, la somme des 2 variables étant appelée l'effet total. L'effet direct est représenté par une flèche et est quantifié par un paramètre appelé « coefficient du chemin ». Cette méthode nous permettrait aussi de prendre en compte des variables latentes, non mesurées dans nos cohortes. Ces variables latentes seraient une représentation d'une nouvelle variable synthétisant les différentes variables corrélées (84). Une variable latente pourrait être créée modélisant la capacité fonctionnelle en synthétisant les variables PS, l'ADL, les troubles de la marche et de la mobilité.

La limite de cette méthode est qu'elle ne prend pas en compte le temps. Une autre option est la méthode des modèles marginaux structuraux avec l'estimation des paramètres par la pondération par l'inverse de la probabilité. Cette méthode permet l'analyse de variables dépendantes du temps. Cette méthode permettrait de considérer la faisabilité simultanément comme un facteur de confusion dans la relation entre l'exposition (le traitement) et l'évènement étudié (la survie) mais aussi comme une variable intermédiaire dans la relation entre le traitement et la survie. Cette méthode permettrait de calculer pour chaque sujet un rapport de risque causal de mortalité. Elle affecterait à chaque individu i et pour chaque temps t un poids W_i égal à l'inverse de la probabilité de la faisabilité du traitement en fonction des autres caractéristiques du patient. Cette approche consisterait à comparer l'évènement d'intérêt (la mortalité) dans le cas où l'exposition est présente (faisabilité de la chimiothérapie) à l'évènement d'intérêt dans le cas où l'exposition est absente (non faisabilité de la chimiothérapie) toutes choses égales par ailleurs sous réserve que l'ensemble des

caractéristiques de la population est connu et qu'il n'y a pas de facteur de confusion non mesuré (85).

Rôle de l'âge et des autres facteurs associés à la survie

Nous n'avons pas trouvé d'association entre l'âge et la survie dans les cohortes CORSAGE et AGEVIM. Ces résultats sont similaires à ceux d'une étude ayant inclus plus de 300 patients âgés de 70 ans et plus en 1^{ère} ligne de chimiothérapie (86).

Les associations indépendantes entre le PS, le nombre de métastases et la fonction rénale d'une part et la survie d'autre part avaient déjà été montrées chez les patients âgés atteints d'un cancer de vessie (8, 9). Concernant l'association entre les comorbidités et la survie, les résultats sont discordants entre la cohorte CORSAGE et la cohorte AGEVIM. La cohorte CORSAGE retrouvait une association entre l'index de Charlson et la survie contrairement à la cohorte AGEVIM. Ces résultats pourraient s'expliquer par la différence d'espérance de vie entre ces 2 cohortes, la première concernant des patients atteints d'un cancer colorectal non métastatique avec un taux de mortalité à 1 an de 15,4% , la deuxième concernant des patients atteints d'un cancer de vessie métastatique avec un taux de mortalité à 1 an de 58% . Une étude de cohorte concernant plus de 10 000 patients de cancers de localisations et de stades différents a en effet montré que l'impact des comorbidités sur la mortalité était plus important pour les patients atteints de cancer avec une espérance de vie longue comme le cancer du colon non métastatique ou le cancer du sein (87, 88).

Nous avons montré une association entre hypoalbuminémie et mortalité dans le cancer de vessie métastatique. Cette association était connue dans les cancers gastro-intestinaux et gynécologiques (86, 89).

5.2.2.5 *Choix du traitement optimal chez les patients âgés.*

La question du choix du traitement « standard » ou « adapté » chez le patient âgé est centrale en onco-gériatrie. Cette question a été étudiée chez les patients âgés atteints de cancer colorectal (14) et moins dans les autres localisations. En particulier, aucune étude antérieure n'avait analysé les facteurs associés au choix du protocole de chimiothérapie chez les patients âgés atteints d'un cancer de vessie métastatique. Dans la cohorte AGEVIM, une augmentation de l'âge chronologique était associée à une diminution de prescription d'un traitement recommandé comme optimal (CCC), indépendamment du statut fonctionnel, des comorbidités et de la fonction rénale. Ces résultats montrent une inadéquation entre les recommandations internationales concernant les traitements anticancéreux et la prise en charge réelle des patients en pratique courante. En effet, l'altération du statut fonctionnel ou de la fonction rénale sont des critères justifiant la non prescription de CCC selon les recommandations internationales alors que l'âge chronologique seul ne l'est pas (67). L'augmentation de l'âge en elle-même serait une barrière à la prescription d'un traitement optimal dans le cancer de vessie métastatique. Ces résultats concordent avec les résultats des études de cohortes effectuées dans le cancer colorectal selon lesquels les patients âgés recevraient des traitements anticancéreux moins optimaux que les patients plus jeunes (14, 90, 91). Ceci pourrait s'expliquer par une crainte du médecin prescripteur d'une balance risque/ bénéfice du traitement défavorable chez le patient âgé. Le médecin pourrait en effet craindre des toxicités plus importantes chez les patients âgés mais aussi des décompensations cardiaques plus fréquentes liées à l'hyperhydratation associé à la prescription de CCC néphrotoxique. Les résultats des essais cliniques montrant une tolérance similaire des protocoles CCC quel que soit l'âge en cas de clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min ne semblent donc pas suffisants pour convaincre les médecins prescripteurs (9).

5.2.3 Validité interne

5.2.3.1 Plans expérimentaux

La cohorte ELCAPA est une cohorte prospective alors que les cohortes CORSAGE et AGEVIM sont rétrospectives.

5.2.3.2 Populations étudiées

La population de patients inclus dans ELCAPA est hétérogène en termes de localisations cancéreuses, de statut métastatique mais aussi de traitement. C'est à la fois une force et une faiblesse. C'est une force car cela permet d'avoir une vision globale de la faisabilité du traitement anticancéreux dans une population de patients âgés avec un cancer et de pouvoir comparer les modalités de traitements les unes par rapport aux autres. En effet, à notre connaissance, l'étude ELCAPA est la seule étude à avoir étudié la faisabilité du traitement anticancéreux de manière globale. Ces premières analyses nous ont permis de confirmer l'hypothèse selon laquelle parmi l'ensemble des traitements anticancéreux, c'est le traitement par chimiothérapie qui avait la faisabilité la plus faible. Ces analyses ont montré aussi que la faisabilité de la chimiothérapie différait selon le statut métastatique. La faiblesse liée à cette hétérogénéité de population est qu'analyser ensemble des patients atteints de cancer de stade et de localisation très différents est discutable. Nous n'avons pas pu analyser les patients selon le stade et la localisation en raison d'effectifs trop faibles.

Nous avons également analysé la faisabilité de la chimiothérapie dans deux cohortes plus homogènes en terme de localisation, de stade et de traitement, le cancer colorectal localisé dans la cohorte CORSAGE et le cancer de vessie métastatique dans la cohorte AGEVIM. Ces cohortes homogènes nous ont permis d'effectuer des analyses plus précises en termes de définition de la faisabilité (réduction de doses de chimiothérapie, dose-intensité relative). Une

des forces supplémentaire de la cohorte CORSAGE était l'uniformité du protocole de chimiothérapie (FOLFOX 6 modifié).

Une des limites de cette étude pourrait être aussi l'absence d'homogénéité dans les périodes d'inclusion dans les 3 cohortes, les prises en charge oncologiques pouvant avoir varié selon les périodes d'études. Cependant dans la cohorte AGEVIM, cohorte pour laquelle la période d'inclusion est la plus étendue, l'ajustement sur l'année d'inclusion n'avait pas modifié les résultats concernant le choix du protocole prescrit.

5.2.3.3 Biais de sélection

La principale limite de l'étude ELCAPA était l'existence de probables biais de sélection de 2 types. Le premier est lié au recrutement des patients au sein d'hôpitaux universitaires. En effet, une étude sur les patients atteints de cancer ovarien a montré que la faisabilité de la chimiothérapie était meilleure dans les hôpitaux universitaires par rapport aux hôpitaux non universitaires (92). Le second était secondaire au fait que l'« adressage » des patients âgés en consultation d'onco-gériatrie n'est pas systématique. En effet, selon une première étude publiée au sein de la cohorte ELCAPA, en comparant les données d'ELCAPA à celle du Programme de Médicalisation du Système d'Information hospitalier (PMSI), 60% des patients âgés atteints de cancer étaient adressés en consultation d'onco-gériatrie (39) à l'hôpital Henri-Mondor.

L'inclusion consécutive des patients dans les cohortes CORSAGE et AGEVIM à partir du logiciel de prescription limitait ce biais de sélection.

5.2.3.4 Biais de classement

Une des principales forces des 3 cohortes est la limitation des biais de classement pour le critère de jugement principal, la faisabilité. Dans les 3 cohortes, la mesure de ce critère de jugement a été effectuée à partir de plusieurs sources (dossiers médicaux papier et

informatiques et logiciel de prescription de chimiothérapie). Le recueil des données à partir du logiciel de prescription a permis d'obtenir de manière précise les dates et les doses des différentes molécules à chaque cycle pour la cohorte CORSAGE, ces informations étant remplies en temps réel par les infirmières et les oncologues dans le logiciel. Cependant comme mentionné précédemment dans le paragraphe de la discussion sur la comparaison des fréquences de faisabilité selon les cohortes et selon la littérature, la mesure la plus optimale de faisabilité reste encore à définir compte tenu des différentes mesures utilisées dans les études antérieures(22, 25, 26, 30, 31, 33).

Dans la cohorte ELCAPA, les décès ont été recueillis de manière exhaustive (courrier aux mairies des communes de naissance pour les patients pour lesquels l'information sur le décès ne se trouvait pas dans le dossier médical). Dans les cohortes CORSAGE et AGEVIM, les décès ont été recueillis à partir des dossiers médicaux uniquement, constituant un probable biais de classement.

Concernant les biais de classement pour les variables explicatives gériatriques, ils étaient limités dans la cohorte ELCAPA concernant les domaines gériatriques. En effet, les caractéristiques des patients ont été recueillies à l'aide de questionnaires standardisés, d'échelles et de scores validés lors de l'EGA, faite par des évaluateurs entraînés.

5.2.3.5 *Biais de confusion*

Une des forces de la cohorte ELCAPA est liée aux données de l'EGA permettant la prise en compte de facteurs de confusion gériatriques en jeu dans la relation entre les différentes variables explicatives et la faisabilité comme l'environnement social. Cette force est une limite pour les cohortes CORSAGE et AGEVIM qui ne comportaient pas de données de l'EGA. Dans les 3 cohortes étudiées, il existait des facteurs de confusion non mesurés intervenant en cours de traitement. Ces facteurs intervenant en cours de traitement

comprenaient les effets secondaires du traitement anticancéreux comme les toxicités des chimiothérapies et les modifications des caractéristiques du patient recueillies à l'inclusion comme l'altération du statut fonctionnel ou la progression de la maladie. Concernant les toxicités en cours de traitement, nous avons fait l'hypothèse que le nombre médian de cycles dans les cohortes ELCAPA et AGEVIM et la dose intensité relative médiane dans la cohorte CORSAGE étaient des marqueurs indirects de la tolérance du traitement (9).

Une des limites de la cohorte ELCAPA est la méthode utilisée pour la réalisation du score de propension et la prise en compte dans les analyses de ce score. Le score de propension a été introduit comme un facteur d'ajustement dans les analyses, il existe d'autres méthodes comme la réalisation d'appariement entre les groupes faisabilité et non faisabilité ou la stratification sur les quintiles de score de propension qui auraient pu être utilisées(93).

5.2.4 Validité externe

5.2.4.1 *Extrapolabilité des résultats*

Les biais de sélection comme expliqués précédemment dans les 3 cohortes limitaient l'extrapolabilité des résultats. Cependant la sélection des patients âgés de notre étude était moins importante que dans les essais avec notamment l'inclusion de patients avec un statut fonctionnel altéré ou d'un âge supérieur à 80 ans.

5.2.4.2 *Implications cliniques.*

L' EGA est actuellement recommandée par la SIOG chez tous les patients âgés d'au moins 70 ans atteints de cancer (43). Avec le nombre croissant de patients âgés atteints de cancer (3), le nombre limité de gériatres et le temps nécessaire à une EGA (1-2 heures/patient), une réflexion est en cours sur le phénotype des patients âgés à adresser au gériatre. Des échelles de dépistage comme le G8 (5), le G8-modifié (94) ou le VES 13(95) ont été créées pour permettre aux oncologues d'identifier, parmi les patients âgés atteints de

cancer, ceux qui devraient bénéficier d'une EGA. Le principal défaut de ces échelles est le nombre élevé de faux positifs. La SOFOG recommande cependant depuis 2012 la réalisation du score G8 à l'ensemble des patients âgés atteints de cancer. Aucun des patients des 3 cohortes étudiées n'a eu de G8 avant l'inclusion compte tenu d'inclusion majoritairement antérieures à 2012.

Les résultats de la cohorte ELCAPA ayant analysé les plans de traitement de manière globale ont confirmé l'hypothèse selon laquelle la chimiothérapie a la faisabilité la plus faible parmi l'ensemble des traitements anticancéreux. Nos résultats suggèrent donc que parmi l'ensemble des patients âgés atteints de cancer, ceux qui ont une indication de chimiothérapie sont ceux à adresser en priorité au gériatre. Les échelles de dépistage de vulnérabilité des patients âgés atteints de cancer pourraient aussi intégrer le type de traitement envisagé, dans la décision de réaliser ou non une EGA pour les patients.

Les résultats de la cohorte CORSAGE avec la relation en U entre l'âge et la faisabilité de la chimiothérapie posent aussi la question de l'âge à partir duquel les patients doivent être adressés à un gériatre pour une EGA. Une EGA pourrait être utile pour les patients de 65 à 69 ans avec indication de chimiothérapie avec facteurs de risque de non faisabilité comme une poly médication ou des comorbidités ou une altération du statut fonctionnel. En effet, comparativement à l'âge chronologique seul, l'EGA pourrait aider à optimiser les décisions sur le protocole et la dose initiale de chimiothérapie la plus adaptée (15, 39, 96, 97). Elle pourrait aussi identifier les interventions susceptibles d'améliorer les paramètres de fragilité potentiellement modifiables dans cette population âgée de moins de 70 ans (87). Enfin, dans la cohorte ELCAPA, le rôle du gériatre était de réaliser l'évaluation des patients en pré-thérapeutique et de participer au processus décisionnel (43). Dans le futur, le gériatre aura peut-être un rôle dans le suivi en cours de traitement notamment chez les patients avec une indication de chimiothérapie. Les patients présentant des facteurs de risque de non faisabilité

pourraient être suivis de façon plus régulière en cours de traitement afin de prendre en charge des événements survenant au cours du traitement comme l'apparition d'une altération du statut fonctionnel (71, 98).

Dans la cohorte AGEVIM, une augmentation de l'âge chronologique était associée à une diminution de prescription du traitement considéré comme optimal. Ces résultats montraient une inadéquation entre les recommandations internationales concernant les traitements anticancéreux et la prise en charge des patients en pratique courante. Les résultats des essais cliniques montrant une tolérance similaire des protocoles CCC quel que soit l'âge en cas de clairance de la créatinine > 60 ml/min ne semblent pas suffisants pour convaincre les médecins prescripteurs (9). A cette réticence médicale de prescription du traitement optimal, peut aussi s'ajouter une crainte du patient âgé des effets secondaires (14, 33). Des études prospectives, avec des sous-groupes de taille suffisante en terme d'effectifs par site tumoral et stade (déterminés a priori), reflétant la pratique courante et détaillant les phénotypes gériatriques des patients âgés atteints de cancer et traités par chimiothérapie sont nécessaires. Cela permettra de mieux préciser les associations entre âge et choix du protocole de chimiothérapie mais aussi entre l'âge et la faisabilité de la chimiothérapie. Des modèles comme les scores de toxicité (15) ou les algorithmes décisionnels thérapeutiques (67) sont nécessaires pour améliorer la sélection des patients pour lesquelles une chimiothérapie optimale aurait un bénéfice (15, 97, 99) en terme de survie et de qualité de vie (100). Ces modèles devront inclure à la fois des domaines de l'EGA et des paramètres oncologiques pour être applicables. Il semble ensuite nécessaire de réaliser des études avec une mesure répétée de l'évaluation gériatrique en cours de chimiothérapie. En effet la plupart des études n'ont une vision du patient qu'en pré-thérapeutique et/ou au début du traitement et nous manquons de données sur l'évolution du statut fonctionnel, de l'autonomie, des comorbidités et des autres paramètres gériatriques. Cela permettra d'identifier les patients à haut risque de décès, d'arrêt

de traitement pour lesquels l'exposition à des toxicités semble sans bénéfice mais aussi d'améliorer la connaissance des facteurs intervenants en cours de traitement associés à la faisabilité et à la survie. La structuration et le regroupement des centres hospitaliers par UCOG dont une des missions est le développement de la recherche clinique en onco-gériatrie dans le cadre du plan cancer 2014-2019 (101), pourront faciliter le développement de ces études spécifiques.

6 Conclusion

Nos données suggèrent qu'en pratique courante le plan de traitement anticancéreux est **faisable** chez les patients âgés atteints de cancer. Cette faisabilité **variait néanmoins de plus de 80% chez les patients avec un cancer à un stade localisé à 65 % chez les patients à avec un cancer à un stade métastatique**. La **faisabilité était beaucoup plus faible pour la chimiothérapie** que pour les autres modalités de traitements anticancéreux (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie). Les fréquences de faisabilité de la chimiothérapie étaient également variables dans les 3 cohortes étudiées. Cette variabilité était notamment liée à l'hétérogénéité des populations étudiées : en terme oncologique (localisation tumorale et stade plus ou moins avancé) et en terme de mesure de faisabilité utilisée (nombre de cycles, dose-intensité).

Nos résultats suggèrent que le **lien entre âge et faisabilité de la chimiothérapie n'est pas univoque même après prise en compte des facteurs gériatriques**. Le **niveau d'autonomie, le statut fonctionnel et l'environnement social étaient des facteurs de confusion** entre âge et la faisabilité de la chimiothérapie. Néanmoins, nos analyses suggèrent que l'âge chronologique a probablement un **rôle résiduel**, même après prise en compte des facteurs de confusion.

Nos résultats ont montré une association entre la **faisabilité et la mortalité** dans les 3 cohortes étudiées. Le lien causal entre faisabilité et mortalité est difficile à interpréter avec des méthodes d'analyse classique compte tenu du fait que la **faisabilité est une variable dépendante du temps mais aussi une probable variable médiatrice/modératrice entre d'une part la nature du traitement et les caractéristiques initiales et d'autre part, la mortalité**. Des nouveaux modèles et le recueil de données répétées en cours de traitement

sont nécessaires pour préciser la part attribuable à la faisabilité dans le pronostic des patients âgés atteints de cancer.

La probabilité de prescription de chimiothérapie optimale diminuait avec l'âge, indépendamment des comorbidités et du statut fonctionnel. Ces résultats confirment **l'inadéquation entre les recommandations internationales concernant les traitements anticancéreux et la prise en charge des patients en pratique courante.**

Avec le nombre croissant de patients âgés atteints de cancer et le nombre limité de gériatres spécialisés en oncologie le profil de patients âgés à adresser en priorité au gériatre est à préciser. Nos résultats suggèrent que, parmi l'ensemble des patients âgés atteints de cancer, **ceux qui ont une indication de chimiothérapie sont à adresser en priorité au gériatre.** Il semble ensuite nécessaire de réaliser des études avec une **mesures répétée** de paramètres de l'évaluation gériatrique **au cours de la chimiothérapie** pour mieux identifier les patients à haut risque de décès, de dégradation de l'autonomie ou de l'état fonctionnel précoces, d'un arrêt précoce de traitement, ou de dose-intensité suboptimale. Pour ces patients, le bénéfice pourrait supplanter le risque. Ce suivi permettra également de proposer des **interventions gériatriques, ciblées** sur les paramètres gériatriques modifiables et les plus altérés en cours de traitement pour améliorer la faisabilité des traitements et *in fine* la balance bénéfice/risque.

7 Références

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277-300.
2. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2758-65.
3. Institut National du Cancer. Etat des lieux et perspectives en oncogériatrie (2009).
4. Jonker DJ, Spithoff K, Maroun J. Adjuvant systemic chemotherapy for Stage II and III colon cancer after complete resection: an updated practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23(5):314-22.
5. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2166-72.
6. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4085-91.
7. Muss HB, Berry DA, Cirrincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3699-704.
8. Bamias A, Efsthathiou E, Moulopoulos LA, Gika D, Hamilos G, Zorzou MP, et al. The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Ann Oncol*. 2005;16(2):307-13.
9. Galsky MD, Krege S, Lin CC, Hahn N, Ecke TH, Moshier E, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in septuagenarians with metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol*. 2014;32(1):30 e15-21.
10. Pavlidis TE, Marakis G, Ballas K, Rafailidis S, Psarras K, Pissas D, et al. Safety of bowel resection for colorectal surgical emergency in the elderly. *Colorectal Dis*. 2006;8(8):657-62.
11. Spivak H, Maele DV, Friedman I, Nussbaum M. Colorectal surgery in octogenarians. *J Am Coll Surg*. 1996;183(1):46-50.

12. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1443-51.
13. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Rohr UP. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(5):737-43.
14. Aparicio T, Navazesh A, Boutron I, Bouarioua N, Chosidow D, Mion M, et al. Half of elderly patients routinely treated for colorectal cancer receive a sub-standard treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71(3):249-57.
15. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3457-65.
16. Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, Jaklitsch MT, Koperna T, Longo WE, et al. The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force. *Eur J Cancer*. 2004;40(7):926-38.
17. Carreca I, Balducci L, Extermann M. Cancer in the older person. *Cancer Treat Rev*. 2005;31(5):380-402.
18. Soubeyran P, Henriques de Figueiredo B, Soubeyran I, Mertens C, Cazeau AL. Therapeutic strategies in elderly and very elderly patients. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012;25(1):91-100.
19. Hamaker ME, van Rixtel B, Thunnissen P, Oberndorff AH, Smakman N, Ten Bokkel Huinink D. Multidisciplinary decision-making on chemotherapy for colorectal cancer: an age-based comparison. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(3):225-32.
20. Townsley C, Pond GR, Peloza B, Kok J, Naidoo K, Dale D, et al. Analysis of treatment practices for elderly cancer patients in Ontario, Canada. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3802-10.
21. Mitry E, Rollot F, Jooste V, Guiu B, Lepage C, Ghiringhelli F, et al. Improvement in survival of metastatic colorectal cancer: Are the benefits of clinical trials reproduced in population-based studies? *Eur J Cancer*. 2013.
22. Dobie SA, Baldwin LM, Dominitz JA, Matthews B, Billingsley K, Barlow W. Completion of therapy by Medicare patients with stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):610-9.

23. Ahmed S, Ahmad I, Zhu T, Arnold FP, Faiz Anan G, Sami A, et al. Early discontinuation but not the timing of adjuvant therapy affects survival of patients with high-risk colorectal cancer: a population-based study. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(10):1432-8.
24. Raza S, Welch S, Younus J. Relative dose intensity delivered to patients with early breast cancer: Canadian experience. *Curr Oncol*. 2009;16(6):8-12.
25. Chrischilles EA, Link BK, Scott SD, Delgado DJ, Fridman M. Factors associated with early termination of CHOP therapy and the impact on survival among patients with chemosensitive intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control*. 2003;10(5):396-403.
26. Neugut AI, Matasar M, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Tsai WY, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2368-75.
27. Fairfield KM, Murray K, Lucas FL, Wierman HR, Earle CC, Trimble EL, et al. Completion of adjuvant chemotherapy and use of health services for older women with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(29):3921-6.
28. Marinello R, Marengo D, Roglia D, Stasi MF, Ferrando A, Ceccarelli M, et al. Predictors of treatment failures during chemotherapy: A prospective study on 110 older cancer patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48(2):222-6.
29. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, Defelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2011.
30. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109-16.
31. Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, et al. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1464-70.
32. Hamaker Marije E. Peter Thunnissen et al. Multidisciplinary decision -making on chemotherapy for colorectal cancer: An age -based comparison. *J Geriatr Oncol*. 2015.
33. Janssen-Heijnen ML, Maas HA, van de Schans SA, Coebergh JW, Groen HJ. Chemotherapy in elderly small-cell lung cancer patients: yes we can, but should we do it? *Ann Oncol*. 2011;22(4):821-6.

34. Luciani A, Marussi D, Ascione G, Caldiera S, Ferrari D, Oldani S, et al. Do elderly cancer patients achieve an adequate dose intensity in common clinical practice? *Oncology*. 2006;71(5-6):382-7.
35. Aaldriks AA, Maartense E, le Cessie S, Giltay EJ, Verlaan HA, van der Geest LG, et al. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(2):205-12.
36. Fiorica F, Cartei F, Carau B, Berretta S, Sparta D, Tirelli U, et al. Adjuvant radiotherapy on older and oldest elderly rectal cancer patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49(1):54-9.
37. Margalit DN, Mamon HJ, Ancukiewicz M, Kobayashi W, Ryan DP, Blaszakowsky LS, et al. Tolerability of combined modality therapy for rectal cancer in elderly patients aged 75 years and older. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):e735-41.
38. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7.
39. Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3636-42.
40. Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD, English PA, Sayre JA, Kane RL. Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial. *N Engl J Med*. 1984;311(26):1664-70.
41. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):780-91.
42. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(14):1824-31.
43. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. 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(3):241-52.
44. Haute Autorité de Santé . Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Synthèse des recommandations 2002.
45. Orr ST, Aisner J. Performance status assessment among oncology patients: a review. *Cancer Treat Rep*. 1986;70(12):1423-9.

46. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*. 1963;185:914-9.
47. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142-8.
48. Vellas BJ, Wayne SJ, Romero L, Baumgartner RN, Rubenstein LZ, Garry PJ. One-leg balance is an important predictor of injurious falls in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(6):735-8.
49. Guigoz Y, Vellas B. The Mini Nutritional Assessment (MNA) for grading the nutritional state of elderly patients: presentation of the MNA, history and validation. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 1999;1:3-11; discussion -2.
50. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
51. Clement JP, Nassif RF, Leger JM, Marchan F. [Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale]. *Encephale*. 1997;23(2):91-9.
52. Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen BL, West C, et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65(2):156-63.
53. Haute Autorité de Santé. Guide. Affection de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer colorectal. Adénocarcinome 2012 [cited 2013 september 15,2013]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-digestifs>.
54. Des Guetz G UB, Morere JF, Perret G, Nicolas P. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer (review). *The cochrane Library* [Internet]. 2010; (1). Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>.
55. Best L SP, Baughan C, Buchanan R, Davis C, Fentiman I, George S, Gosney M, Northover J, Williams C, Collaboration Colorectal Meta-analysis Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer (review) *The cochrane Library* [Internet]. 2008; (4). Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>.
56. Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, Herr HW, et al. Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(4):446-75.
57. Hilpert F, du Bois A, Greimel ER, Hedderich J, Krause G, Venhoff L, et al. Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in

elderly patients aged ≥ 70 years with advanced ovarian cancer--a study by the AGO OVAR Germany. *Ann Oncol.* 2007;18(2):282-7.

58. Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. *Int J Surg Pathol.* 2005;13(2):143-53.

59. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(11):1909-13.

60. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2343-51.

61. Raynaud-Simon A, Revel-Delhom C, Hebuterne X, French N, Health Program FHHA. Clinical practice guidelines from the French Health High Authority: nutritional support strategy in protein-energy malnutrition in the elderly. *Clin Nutr.* 2011;30(3):312-9.

62. Institute National Cancer. for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 may 28,2009 [cited 2013 may 2013]. Available from: http://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

63. Shayne M, Culakova E, Wolff D, Poniewierski MS, Dale DC, Crawford J, et al. Dose intensity and hematologic toxicity in older breast cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Cancer.* 2009;115(22):5319-28.

64. Loibl S, Skacel T, Nekljudova V, Luck HJ, Schwenkglenks M, Brodowicz T, et al. Evaluating the impact of Relative Total Dose Intensity (RTDI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic breast cancer- a pooled analysis. *BMC Cancer.* 2011;11:131.

65. Nakayama G, Tanaka C, Uehara K, Mashita N, Hayashi N, Kobayashi D, et al. The impact of dose/time modification in irinotecan- and oxaliplatin-based chemotherapies on outcomes in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014.

66. Heijmen L, van Laarhoven HW, Punt CJ, van den Hurk D, van der Drift MA, Ottevanger PB, et al. Encouraging results in older patients receiving chemotherapy: a retrospective analysis of treatment guideline adherence in daily practice. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12(1):80-5.

67. Galsky MD. How I treat bladder cancer in elderly patients. *J Geriatr Oncol.* 2015;6(1):1-7.

68. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med.* 2006;25(1):127-41.

69. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(6):560-9.
70. Kurth T, Walker AM, Glynn RJ, Chan KA, Gaziano JM, Berger K, et al. Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect. *Am J Epidemiol*. 2006;163(3):262-
71. Protiere C, Viens P, Rousseau F, Moatti JP. Prescribers' attitudes toward elderly breast cancer patients. Discrimination or empathy? *Critical reviews in oncology/hematology*. 2010;75(2):138-50.
72. Merlo J, Chaix B, Ohlsson H, Beckman A, Johnell K, Hjerpe P, et al. A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(4):290-7.
73. Institut de Recherche et de Documentaion Publique . Du modèle multiniveau «classique» au modèle multiniveau de croissance [cited 10/10/215]. Available from: http://www.irdp.ch/edumetrie/documents/modele_multiniveau_au_modele_croissance.pdf.
74. Desquilbet L, Meyer L. [Time-dependent covariates in the Cox proportional hazards model. Theory and practice]. *Revue d'épidémiologie et de sante publique*. 2005;53(1):51-68.
75. Dumas O, Siroux V, Le Moual N, Varraso R. [Causal analysis approaches in epidemiology]. *Revue d'épidémiologie et de sante publique*. 2014;62(1):53-63.
76. O'Connor TL ES, Kossoff EB, Groman A, Wilding, GE, Ademuyiwa FO, Levine EG, Watroba N, Ngamphaiboon N. Factors affecting the delivery of adjuvant/neoadjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Geriatr Oncol*. 2012;104.
77. Puts MT, Monette J, Girre V, Costa-Lima B, Wolfson C, Batist G, et al. Potential medication problems in older newly diagnosed cancer patients in Canada during cancer treatment: a prospective pilot cohort study. *Drugs Aging*. 2010;27(7):559-72.
78. Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Performance status rather than age is the key prognostic factor in second-line treatment of elderly patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2002;94(7):1961-7.
79. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2595-603.
80. Blanco JA, Toste IS, Alvarez RF, Cuadrado GR, Gonzalvez AM, Martin IJ. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. *Age Ageing*. 2008;37(6):715-8.

81. Hutson TE, Sonpavde G, Galsky MD. Targeting growth factor and antiangiogenic pathways in clear-cell renal cell carcinoma: rationale and ongoing trials. *Clin Genitourin Cancer*. 2006;5 Suppl 1:S31-9.
82. Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*. 2000;11(5):550-60.
83. Pearl J. An introduction to causal inference. *Int J Biostat*. 2010;6(2):Article 7.
84. Mezuk B, Lohman M, Dumenci L, Lapane KL. Are depression and frailty overlapping syndromes in mid- and late-life? A latent variable analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(6):560-9.
85. Fosen J, Ferkingstad E, Borgan O, Aalen OO. Dynamic path analysis-a new approach to analyzing time-dependent covariates. *Lifetime Data Anal*. 2006;12(2):143-67.
86. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1829-34.
87. Read WL, Tierney RM, Page NC, Costas I, Govindan R, Spitznagel EL, et al. Differential prognostic impact of comorbidity. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3099-103.
88. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS, Silliman RA. Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):380-6.
89. Kanavarar R, Li H, Koo KN, Poon D. Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3620-7.
90. McKibbin T, Frei CR, Greene RE, Kwan P, Simon J, Koeller JM. Disparities in the use of chemotherapy and monoclonal antibody therapy for elderly advanced colorectal cancer patients in the community oncology setting. *Oncologist*. 2008;13(8):876-85.
91. van den Broek CB, Bastiaannet E, Dekker JW, Portielje JE, de Craen AJ, Elferink MA, et al. Time trends in chemotherapy (administration and costs) and relative survival in stage III colon cancer patients - a large population-based study from 1990 to 2008. *Acta Oncol*. 2013;52(5):941-9.
92. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Trope C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16 Suppl 1:11-7.
93. Heinze G, Juni P. An overview of the objectives of and the approaches to propensity score analyses. *Eur Heart J*. 2011;32(14):1704-8.

94. Tapia-Martinez C C-P, Bastuji-Garin S , Soubeyran P , Mathoulin-Pelissier S, Tournigand C, Paillaud E, Laurent M, Audureau E. Optimizing the G8 Screening Tool for Older Patients with Cancer: Diagnostic Performance and Validation of a 6-item Version. *The oncologist*. 2015 In press.
95. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, Marussi D, Codeca C, Di Maria G, et al. Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2046-50.
96. Serra-Rexach JA, Jimenez AB, Garcia-Alhambra MA, Pla R, Vidan M, Rodriguez P, et al. Differences in the therapeutic approach to colorectal cancer in young and elderly patients. *Oncologist*. 2012;17(10):1277-85.
97. Pottel L LM, Boterberg T, Pottel H, Goethals L, Duprez F, Van Den Noortgate N, De Neve W, Rottey S, Geldhof K, Buyse V, Kargar-Samani K, Ghekiere V, Debruyne PR. Serial comprehensive geriatric assessment in elderly head and neck cancer patients undergoing curative radiotherapy identifies evolution of multidimensional health problems and is indicative of quality of life. *Eur J Cancer Care*. 2014.
98. Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, Hoppenreys L, Blanc JF, Ceccaldi J, et al. Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3877-82.
99. Stensland KD, Galsky MD. Current approaches to the management of bladder cancer in older patients. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:e250-6.
100. Nicholson S. Chemotherapy for bladder cancer in patients with impaired renal function. *Nature reviews Urology*. 2012;9(1):52-7.
101. Institut National du Cancer . Suivi du dispositif de prise en charge et de recherche clinique en oncogériatrie/janvier 20152015 12/11/2015. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Suivi-du-dispositif-de-prise-en-charge-et-de-recherche-clinique-en-oncogeriatrie-Etat-des-lieux-au-1er-janvier-2015>.

Titre : Faisabilité des traitements anticancéreux chez les patients âgés en pratique courante

Mots clés : Faisabilité ; Age ; Plan de traitement ; Chimiothérapie, Cancer

Résumé : **INTRODUCTION** L'incidence et la mortalité par cancer augmentent avec l'âge. Le plan de traitement des cancers est multimodal. Chez le patient âgé, une évaluation gériatrique approfondie (EGA) peut être effectuée par un onco-gériatre afin de moduler la décision de plan de traitement. La question de la faisabilité du traitement chez le patient âgé est essentielle mais complexe à appréhender. Sa définition n'est pas consensuelle et ses mesures sont variables. La plupart des études antérieures s'intéressent uniquement à une des modalités du traitement anticancéreux, essentiellement la chimiothérapie (CT), sans considérer les autres modalités. La faisabilité est une variable complexe à analyser car elle dépend du temps et c'est à la fois un facteur de confusion et un facteur médiateur entre les caractéristiques du patients (oncologiques et gériatriques) et le pronostic.

OBJECTIFS. Le premier objectif était de déterminer la fréquence de faisabilité, en pratique courante, des traitements anticancéreux chez les patients âgés atteints de cancer. Le second était d'identifier les facteurs associés à la faisabilité des traitements anticancéreux, en particulier le rôle de l'âge en prenant en compte conjointement, la nature du traitement, les facteurs oncologiques et gériatriques.

METHODES. Trois cohortes ont été analysées : 1) ELCAPA (ELderly Cancer Patient) composée de patients âgés d'au moins 70 ans, atteints d'un cancer, et adressés à un onco-gériatre pour une EGA en pré-thérapeutique 2) AGEVIM (AGE-VessIe-chiMiothérapie) composée de patients âgés d'au moins 70 ans atteints d'un cancer de vessie métastatique pour lesquels un traitement par CT a été débuté 3) CORSAGE (COlorectal canceRS , AGe and chemotherapy fEasibility) composée de patients de tout âge atteints de cancer colorectal stade II/III pour lesquels un traitement par FOLFOX 6 modifié a été débuté. La faisabilité était définie par une chirurgie faite sans mortalité post opératoire à 30 jours, par une

dose égale à celle prévue en réunion de concertation pluridisciplinaire pour la radiothérapie et l'hormonothérapie et par un nombre de cycles égal à celui attendu pour la chimiothérapie et par l'absence de réduction de dose au premier cycle ou une dose intensité relative $> 0,85$. L'analyse des facteurs associés à la faisabilité (facteurs oncologiques, gériatriques) a été effectuée à l'aide d'analyses uni et multivariées.

RESULTATS. Chez les 385 patients de ELCAPA (âge moyen, 80 ans), le plan de traitement était faisable pour 86,8% des patients avec un cancer localisé et 66% chez ceux avec métastases. Lorsque l'on considérait la modalité CT, la faisabilité chutait à 70% et 60% alors qu'elle variait entre 100% et 85% pour les autres modalités. Les facteurs associés à la faisabilité de la CT de manière indépendante étaient le fait d'avoir un Performance Status (PS) < 2 ($p=0,002$) ou un niveau d'autonomie non altéré ($p=0,03$), d'avoir une bonne fonction rénale ($p=0,01$) et de ne pas être seul à domicile ($p=0,07$). Chez les 193 patients d'AGEVIM (âge moyen 75 ans), 3/4 ont eu une CT faisable avec comme facteurs associés la diminution de l'âge ($p=0,01$), le moindre nombre de métastases ($p=0,01$), et le PS <2 ($p=0,09$). Chez les 153 patients de CORSAGE, la faisabilité de la CT était meilleure pour les patients d'au moins 70 ans et de moins de 65 ans par rapport à ceux âgés de 65 à 70 ans ($p=0,03$) indépendamment du PS ($p=0,07$), des comorbidités (0,02) et du nombre de médicaments ($p=0,04$).

CONCLUSIONS. En pratique courante, le plan de traitement anticancéreux est faisable chez les patients âgés atteints de cancer mais reste néanmoins variable selon les modalités et le statut métastatique. Le lien entre âge et faisabilité de la chimiothérapie n'est pas univoque même après prise en compte des facteurs gériatriques, du statut fonctionnel et des comorbidités. Les patients avec une indication de chimiothérapie pourraient être ceux à adresser en priorité à l'onco-gériatre en pré-thérapeutique.

Title : Feasibility of cancer treatment in elderly in real life

Keywords : Feasibility, Age, Treatment plan, Chemotherapy, Cancer

Abstract: **INTRODUCTION** The incidence of cancer and mortality rises with age. Cancer treatment strategy is multimodal. In older patients, a geriatrician can perform a Comprehensive Geriatric Assessment (CGA). This CGA can influence cancer treatment decision. The question of feasibility in elderly cancer patients is essential. Definition and measures of feasibility vary widely. Most previous studies focus only on one of the anticancer treatment modalities, mostly chemotherapy, without considering the other modalities. Analyze of feasibility is complex because it's a time dependent risk factor, a confounding factor and a mediating factor between the characteristics of the patients (geriatric and oncology) and prognosis.

OBJECTIVES

Objectives were to assess the frequency of treatment feasibility in real life in older patients with cancer and factors associated with feasibility, in particular the role of age (taking into account together, the nature of the treatment, oncological and geriatric factors).

METHODES

We analyzed three cohorts: 1) ELCAPA (ELderly Cancer Patient) with cancer patients aged 70 years or older who are referred to geriatric oncology clinics for a CGA before cancer treatment 2) AGEVIM (AGE-Vessle-chiMiothérapie) with metastatic bladder cancer patients aged 70 years or older for whom a chemotherapy was decided 3) CORSAGE (COlorectal canceRS, AGE and chemotherapy fEasibility) with patients stage II or III colorectal cancer who started FOLFOX 6 regimen. We recorded feasibility of CT (planned number of cycles, or no first cycle dose reduction or relative dose intensity >0.85), surgery (patient alive 30 days after successfully performed planned surgical procedure), radiotherapy and hormonal

therapy (planned dose delivered. We conducted univariate and multivariate analyses to identify factors associated with treatment feasibility

RESULTS

In 385 patients of ELCAPA (mean age, 80 years), overall feasibility rate was 86.8% for the group without metastases and almost 66% for the metastases group. For chemotherapy, feasibility was lowest (respectively 70% and 60%). For others modalities, feasibility rates ranged from 100% to 85%. Factors independently associated with chemotherapy feasibility were good Performance Status (PS) < 2 (p=0.002), good autonomy (p=0.03), good renal function (p=0.01) and not to be alone at home (p=0.07). In 193 patients of AGEVIM (mean age 75 years), rate of chemotherapy feasibility was 75%. Factors independently associated were decreasing age (p=0.01), decreasing number of metastases (p=0.01), and PS<2 (p=0.09). In 153 patients of CORSAGE, chemotherapy feasibility was higher for patients 70 years or older and younger than 65 years compared to patients [65-70[years old (p=0.03) independently from PS (p=0.07), comorbidities (0.02) and number of medication (p=0.04).

CONCLUSIONS

In real life, planned cancer treatment was feasible in older patients but varied with treatment modality and metastatic status. Relation between age and chemotherapy feasibility wasn't similar in three cohorts taking account geriatrics factors, functional status and comorbidities. Patient considered for chemotherapy could be preferential referred to geriatric oncology clinics.