

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2014

2014 TOU3 1535

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Delphine BRECHEMIER**

le 06 juin 2014

**Impact des comorbidités sur le pronostic des patients âgés  
de plus de 75 ans traités par azacitidine pour myélodysplasie  
de haut risque ou leucémie aiguë myéloblastique**

Directrice de thèse : Madame le Professeur Odile BEYNE-RAUZY

**JURY**

Monsieur le Professeur Daniel ADOUE	Président
Madame le Professeur Odile BEYNE-RAUZY	Assesseur
Monsieur le Professeur Christian RECHER	Assesseur
Monsieur le Professeur Yves ROLLAND	Assesseur
Monsieur le Docteur Laurent BALARDY	Suppléant
Monsieur le Docteur Loïc MOUREY	Membre invité



**TABLEAU du PERSONNEL HU  
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> septembre 2012**

**Professeurs honoraires**

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES G.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. CARTON
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GAYRAL	Professeur Honoraire	M. SOLEILHAVOUP
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BONEU
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GAY	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI
Professeur Honoraire	M. MIGUERES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON
Professeur Honoraire	M. FEDOU	Professeur Honoraire	M. CARATERO
Professeur Honoraire	M. LARENG	Professeur Honoraire	M. CONTÉ
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. ALBAREDE
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. ADER
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LOUVET
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. LARROUY	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. BOCCALON
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PAGES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	Mme ARLET

**Professeurs émérites**

Professeur GHISOLFI	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur LARROUY	Professeur COSTAGLIOLA
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur JL. ADER
Professeur MURAT	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MANELFE	Professeur H. DABERNAT
Professeur LOUVET	Professeur F. JOFFRE
Professeur SOLEILHAVOUP	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur J. CORBERAND
Professeur CARATERO	Professeur JM. FAUVEL

**P.U. - P.H.**  
 Classe Exceptionnelle et 1ère classe

**P.U. - P.H.**  
 2ème classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie	M. BRASSAT D.	Neurologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie	M. CALVAS P.	Génétique
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie - réanimation
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DALY-SCHVEITZER N.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LIBLAU R.	Immunologie	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LANGIN D.	Biochimie	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAVAUD B.	Urologie	M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. RECHER Ch.	Hématologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	M. SANS N.	Radiologie
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie	Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie		
M. POURRAT J.	Néphrologie		
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale		
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie		
M. RAILHAC J.J. (C.E)	Radiologie		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D.	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. TREMOULET M.	Neurochirurgie		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
		<b>P.U.</b>	
		M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophtalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale  
 Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs  
 Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail  
 Dr NIEZBORALA M.

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophtalmologie
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mlle TREMOLLIERES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.S.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique
M. BISMUTH S.	<b>M.C.U.</b> Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.  
Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.  
Dr BISMUTH M.  
Dr BOYER P.

## **Remerciements**

### **A ma directrice de thèse**

**Madame le Professeur Odile Beyne-Rauzy**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Médecine interne

Je te remercie de m'avoir permis de travailler sur ce sujet qui m'a tenu à cœur et de m'avoir fait confiance malgré mes doutes et mes incertitudes. Ton dynamisme, ton optimisme, ta réussite sont de vrais modèles. Tu es un exemple épatant d'accomplissement, entre réussite professionnelle et personnelle, tu mènes de front plusieurs batailles avec une énergie intarissable. Reçois ici ma profonde gratitude et mon indéfectible respect.

### **A mon président du jury**

**Monsieur le Professeur Daniel Adoue**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Médecine interne

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être président de mon jury.

Votre sens clinique précieux, vos immenses qualités pédagogiques, votre bienveillance, ont marqué des générations d'internes et d'externes. Votre implication auprès du patient et votre investissement auprès des étudiants sont admirables. Recevez ici l'expression de mon plus profond respect.

## **A mon jury de thèse**

### **Monsieur le Professeur Christian Recher**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Hématologie clinique

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Tes compétences médicales, ton expertise scientifique brillante et ton dynamisme sont admirables. L'investissement que tu portes à la recherche est précieux. J'espère que tu liras cette thèse avec indulgence. Reçois ici l'expression de ma plus profonde admiration.

### **Monsieur le Professeur Yves Rolland**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Gériatrie

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse. Votre implication dans la recherche et dans l'enseignement ont participé au rayonnement, à l'avancée et à la renommée de la gériatrie toulousaine. Vous avez donné un dynamisme dans la recherche en gériatrie sur des sujets émergents qui sont devenus incontournables. J'espère que vous lirez ce travail avec indulgence.

**Monsieur le Docteur Laurent Balardy**

Praticien hospitalier

Gériatrie

Merci pour la confiance que tu me portes et ton soutien indéfectible malgré mes doutes, tout au long de mon internat. Ton sens clinique aiguisé, ta curiosité médicale, ton intégrité, ton humilité, ton humanité, ta gentillesse et ta disponibilité auprès des patients m'ont éclairée. Tu incarnes la médecine qui prend soin des patients dans le respect et le souci intarissable du patient et de sa famille. Merci de ton aide précieuse, de tes encouragements. Je ne serais jamais arrivée là sans toi. Reçois ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Loïc Mourey**

Praticien hospitalier

Oncologie médicale

Je te remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Je te remercie de m'avoir accompagnée avec bienveillance dans mes premiers pas en oncologie, d'avoir été à l'écoute et disponible. Tu m'as marquée par ton optimisme et ton enthousiasme qui ont concouru à rendre ce stage enrichissant. Ton expertise restera toujours une aide précieuse. Reçois ici l'expression de mon affection sincère, et de mon profond respect.



### **Un grand remerciement :**

Au docteur Valérie Lauwers-Cances : je vous remercie de vos conseils méthodologistes qui ont permis de faire éclore ce travail. Recevez ici tout mon respect et mon admiration.

Merci à Sarah Bertoli de m'avoir permis d'accéder à ta base de données. J'espère que tu jugeras mon travail avec indulgence. Reçois ici toute mon admiration.

### **Aux médecins qui m'ont accompagnée dans mon parcours, dans l'ordre d'apparition :**

Aux « deux Marie », vous avez marqué mon début d'internat par une médecine de l'action, une médecine pragmatique, efficace et dans la bonne humeur. Assister au début d'une grande aventure aura été très enrichissante. Rocephine bonne mine restera un dicton indémodable.

Au Pr Philippe Arlet, au Pr Laurent Sailler, au Dr Léo Astudillo merci de m'avoir accompagnée dans le début de mon internat, dans la bonne humeur et la curiosité intellectuelle qui ont rendu ce stage si enrichissant. Merci de votre bienveillance. Je vous remercie pour votre vision de la médecine interne. Grégory ta médecine et ta compétence sont des exemples pour moi et je regrette de ne pas avoir eu le plaisir d'avoir été ton interne.

Aux médecins d'hématologie, Christiane Nouvel qui restera une grande figure, Willy Vaillant, merci d'avoir été là, merci pour ton dynamisme et ton aide précieuse tout au long de mon stage, Françoise Huguet, Guy Laurent, Murielle Roussel, Anne Huynh, Loïc Ysebaert, Benjamin Hébraud, Cécile Borel, Lucie Oberic, merci pour vos connaissances sans limites et de m'avoir permis de m'initier à l'hématologie.

Aux médecins de néphrologie pour votre apprentissage de la rigueur, au Pr Pourrat, au Pr Dominique Chauveau et au docteur Antoine Huart.

Aux médecins du service de médecine interne du Pr Adoue, Pierre Cougoul et Sylvie Ollier pour votre bonne humeur, votre personnalité, votre bienveillance. Merci pour ce stage enrichissant, pour m'avoir accompagnée dans l'immuno-hématologie, m'avoir accueillie à vos côtés pendant le master 2. Nicolas F, you are wonderful ! ;-) Merci pour cette année passée à tes côtés, je te souhaite pleins de journées à 5/5.

Karen, ta présence tranquille et ta compétence sont un vrai atout pour le service de médecine interne.

Au Pr Bruno Vellas, je vous remercie de la confiance que vous me portez. Votre vision large de la gériatrie a permis le rayonnement et la renommée de la gériatrie toulousaine, et vous savez faire évoluer perpétuellement cette discipline avec une qualité de regard et d'anticipation qui sont reconnues et qui rendent cette discipline si attractive.

### **Aux médecins de gériatrie :**

A Clément Gaudin qui m'a montré la voie de l'oncogériatrie et m'a montré que c'était possible, merci de ta gentillesse, de ton intégrité, de ta présence.

A Stéphanie Lozano, merci de m'avoir soutenue le long de mon master et pour ton sourire tu amènes un beau souffle à la gériatrie.

A Stéphane Gérard pour sa gentillesse, son dévouement toujours prêt à rendre service, pour son soutien pendant mon master 2. A Julien Delrieu pour son humour sans faille, sa compétence, sa présence.

Aux médecins d'infectiologie, au Pr Marchou pour sa confiance et sa gentillesse, au Pr Massip pour son sens clinique et sa bienveillance, à Muriel Alvarez pour sa compétence et son humour sans faille, à Pierre Delobel pour sa pédagogie et son expertise naturelles, à Alexa Debard pour sa confiance, et sa disponibilité sans faille, à Lydie, Karen, Guillaume. Merci pour ce semestre inoubliable, merci pour m'avoir tant appris, m'avoir tant fait rire ! Vous formez un service vraiment épatant !

Aux médecins de cancérologie de l'oncopôle : Au Professeur Henri Roché merci de m'avoir accueillie dans le service, merci de votre bienveillance , de votre disponibilité, Au Professeur Jean-Pierre Delord : merci de m'avoir initiée à la cancérologie et de votre implication dans la recherche. A Christine Chevreau merci pour votre expertise et votre pédagogie, à Florence Dalenc, pour sa gentillesse et sa disponibilité, à Laurence Gladieff, à Chantal Bernard-Marty, merci pour ce que tu m'as apporté quand on était en stage, à Yann Berge pour son aide précieuse.

Alain Marre, vous m'avez fait découvrir l'oncologie dans l'Aveyron, vous êtes pour moi une figure emblématique de ce beau département, vous êtes engagé dans la médecine dans sa globalité, de l'organisation des soins, au souci de la qualité de vie des patients, dans le respect des partenaires avec qui vous échangez. A Mihaela Baies, le service de radiothérapie de Rodez est entre de bonnes mains, merci pour ta gentillesse.

Merci aux médecins de Joseph Ducuing :

A Francis Gaches pour ton sens clinique exceptionnel, ton humanité envers les patients, tes dons d'internistes hors-normes, ton énergie, ta présence lumineuse.

A Corinne Couteau merci pour tes connaissances affûtées de l'oncologie que tu sais partager avec un humour acéré avec un sens aiguisé de la clinique, à Sébastien Fontaine une véritable source intarissable sur le diabète et l'endocrinologie, à Stéphanie Broussaud pour ta disponibilité et ta gentillesse, à Alex pour ta bonne humeur et ta curiosité médicale exemplaire, à Daniel Garipuy et Marie-Jo Ferro pour savoir nous transmettre la prise en charge de patients compliqués avec le sourire.

Aux médecins du service d'oncologie à Ranguel, au Pr Rosine Guimbaud, je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service, je vous remercie de votre bienveillance, de votre sincérité, vous êtes un exemple de réussite et d'humanité. Merci au docteur Marion Deslandres et au docteur Pascale Rivera de m'avoir accueillie avec tant gentillesse pour mon dernier semestre, merci pour votre disponibilité, pour votre humanité et votre implication auprès des patients.

**A tous les internes avec qui j'ai fait un petit bout de chemin**, partagé des moments plein d'entrain et d'humour, ou plus graves : Gaele, Maia, Taieb, Martin, Suzanne, Cécile, Mathilde, Marianne, Julie, Greg, Patricia, Alexis, Elisabeth, Mickael, Noémie, Estelle, Sarah, Anne-Pascale, Cédric, Thibault, Johanna, Ségolène, Pierre et Mey.

**Aux internes de médecine interne** (et à ceux que j'ai connus internes), je vous remercie pour ces années passées et je vous souhaite bonne route dans le chemin de la médecine interne, spécialité pas toujours facile à définir et à se définir : Maia tu nous manques mais on sait que tu as trouvé ta place, Grégory, merci pour avoir supporté mon petit bordel, Guillaume MB, Thibault CB, Karen, Guillaume Moulis tu nous épates tous, Marine, Lucile, Lucie la plus jolie, Marie-Anne, je te souhaite pleins de bonnes choses pour la suite, Mathilde, bonne chance pour ta future nouvelle vie, Martin, merci pour ce début d'internat dans l'humour et la

bonne humeur et je te souhaite plein de bonnes choses, Claire, merci de m'avoir enseigné que pool c'est pas seulement des infirmières, Juliette, Noémie, Thibault C, ça aura été un plaisir de bosser à tes côtés à Joseph Ducuing, Damien, Camille, Xavier, Kim, Morgane, Marie, Romain, Thomas. Et merci pour les bons souvenirs des soirées de DES ! ☺

**Aux internes de Rodez** pour ce semestre merveilleux passé en votre compagnie de folie, une parenthèse de légèreté, merci les loulous pour ces rires, ces soirées, ces zumbas à gogo, ces jogging, ces ventri-glisse, ces hamburgers aveyronnais : Aurore, Pauline L, Pauline, Laetitia, Sophie, Antoine P, Antoine B, Julien, Romain, Carole, Chakir, Vincent, Francois, Jeanne, Julie.

**Aux étudiants du master 2 de biologie du vieillissement** pour leur fraîcheur, pour nos débats enrichissants autour de la biologie fondamentale et de la gériatrie et pour les pots au café Oz : à Cyrille, Guillaume, Maturin, Frédéric, je vous souhaite une réussite dans la gériatrie, à Hugo, Hayet, Houria, Yann, Antonin, Aline, Jessy, Amina, Gabriella, Virginie, Anais, Najla, Caroline, Abedelrahim, Noémie, Dany, Hanae, Asmaa, Vincent ainsi que M. Moïse pour son dévouement sans limite.

**Sans oublier : Aux infirmière(re)s et aides soignant(e)s qui m'ont accompagnée tout au long de mes stages, pour leur patience, leur dynamisme, leur dévouement.**

**Par ordre d'arrivée :**

Aux infirmière(re)s et aides soignantes de médecine interne de Le Tallec et du PUM qui ont vu mes débuts ! (et c'était quelque chose !) Merci pour votre bonne humeur.

Aux infirmière(re)s et aides soignantes d'hématologie spécialement celles de l'hôpital de jour, toujours attentives malgré le rythme, pour leur efficacité, et qui ont été là pour moi au moment où j'en avais besoin. Je garderai toujours un souvenir ému de vous.

Aux infirmières et aides soignantes de néphrologie, pour leur dynamisme et leur capacité à travailler sans ronchonner malgré les doppler des membres inférieurs et les bilans immunologiques de dernière minute.

Aux infirmière(re)s, aides soignant(e)s et secrétaires du BIM et spécialement Christiane et Martine pour leur efficacité et leur bonne humeur.

Aux infirmière(re)s et aides soignant(e)s du Secteur B, merci pour ce dévouement auprès du patient, cette gentillesse, cette ambiance particulière et chaleureuse qui fait qu'on se sent un peu à la maison, cet attachement pour l'accompagnement du patient (et de l'interne ! ☺). J'espère pouvoir encore partager des moments forts avec vous !

Aux infirmière(re)s et aides soignant(e)s du SMIT, pour leur dynamisme, leur humour, leur dévouement, leur bonne humeur qui rend ce service si spécial !

Aux infirmière(re)s, aides soignantes d'Aubrac à Claudius Régaud, à Céline cadre-réanimatrice-urgentiste-à-tout-faire, aux secrétaires d'Aubrac Virginie et Carole, à l'infirmière de la douleur Carole : pour leur énergie, leur efficacité, leur professionnalisme, leur humour, leur écoute ! (faudrait un divan au secrétariat pour qu'on puisse s'allonger ☺ )

Aux infirmières de Rodez Claudine et Michèle, aux manips, aux secrétaires de radiothérapie, à toute l'équipe paramédicale, diététicienne, assistante sociale pour leur gentillesse pleine de soleil qui m'a fait aimer l'Aveyron et trouver la vie bien douce !

A l'équipe de l'hôpital Joseph Ducuing pour votre humanisme, votre dévouement auprès des patients, votre bonne humeur, votre dynamisme, ce qui fait que Ducuing, c'est vraiment l'hôpital du coin.

Aux infirmières et aides soignantes du service d'oncologie à Ranguel, merci de m'avoir si bien accueillie pour mon dernier semestre, avec une efficacité énergique et une bonne humeur en bonus !

### **Un remerciement tout particulier à :**

Sonia, la miss, merci pour ta sincérité, ta fidélité, ton amitié indéfectible, ton écoute toujours attentive même dans les moments difficiles. Et encore merci pour avoir tant donné pour la préparation de la soirée de thèse ;-)

Lucie, la plus jolie, merci à toi pour ton amitié sincère et sans faille, ton naturel, ton dynamisme, ta bonne humeur, ton humour. Je te souhaite plein de belles choses et j'espère qu'on partagera encore de bons moments malgré la distance. Je ne t'oublie surtout pas !

Guillaume Moulis, tes capacités hors normes, tes compétences exceptionnelles, ta rigueur, ton humilité, ton altruisme, ta gentillesse me fascinent. Merci de ton soutien à des moments clés de mon parcours.

Sarah, ma louloute, merci pour tous les moments qu'on a partagés, les rires et larmes, les coups de gueule, j'espère bien que ce n'est que le début ! Je te souhaite que du bonheur ! Ta sensibilité, ton énergie, ta sincérité me manquent !

Anne-Pascale, ma grande, merci pour ton amitié, ton énergie, pour ces petits pots à la loupiote (soolide !), pour ta confiance malgré mon infirmité ;-), ton naturel, ta sensibilité. Ton charisme de dingue et ta sincérité ! Force et honneur !

Julie, merci pour avoir partagé cette année de stage avec toi inséparable pendant un an, je te souhaite plein de belles randos et de nuits à la belle étoile.

Aux internes SMITards, Estelle, Elisabeth, Mimi et Noémie, merci pour tous ces moments de partage, de rires, de galère, ces pots au boudu pont. J'ai passé un semestre inoubliable en votre compagnie.

Chrystel, merci pour ton sourire, ta force est un vrai exemple pour moi !

Johanna, Ségolène, Thibault, ça aura été un vrai plaisir de travailler à vos côtés, merci pour ces cafés au café du coin, et je vous souhaite bonne chance pour la suite.

### **A mes amis de Paris :**

Solène, merci de ton amitié sans faille, à tous ces moments qu'on a vécu et qu'on va continuer à vivre, merci de ta sincérité, de ton dynamisme hors-norme, de tes engagements. Tu es une fille épatante, une énergie qui me fascine.

Merci Pascal de ton amitié, de ton humour, de ta sensibilité, de ton charisme, je suis honorée de te compter parmi mes amis.

Mathilde, bonne chance pour ta nouvelle vie au pied des montagnes, merci pour tous ces bons moments passés ensemble ! J'admire tes engagements sans compromis, ton naturel, ta finesse. Je te souhaite l'épanouissement que tu mérites.

Mani, tu es une fille étonnante, merci pour ta fraîcheur, ton entrain.

Laurence, bonne chance pour la suite, de beaux moments de bonheur t'attendent !

Aurélia (j'admire la façon dont tu as décidé de construire ta vie, ton détachement aux choses qui ne comptent pas), JB (ah les petits weekends), Laura, Anne-Laure, Justine, Hai Tien, merci pour tous ces moments de galère à préparer l'internat et tous ces moments de fêtes, de rires.

**A la troupe jamais scissionnée et toujours d'entrain**, Hélène, Kiki, Thomas, Céline, Roc, Franz, merci pour tous ces moments de partage, de rires, de soirées, de vacances, de weekends, de débats (mais pas trop !), de concerts, de plongées (ils étaient 50 les mérus !), de soirées-sushi, de soirées-pizzas, de soirées-mi-sushi-mi-pizza, de soirées pastouillades-moudjétades, de soirées russes (mais pas trop non plus !), mais aussi pour tous les bons moments à venir !! Vous assurez !

**A mes amies d'enfance** Camille, Flo et Rapha, merci d'être toujours là malgré les années et la distance. Vous avez une place spéciale dans mon cœur, immuable. Merci pour tous ces moments passés ensemble, une partie de moi vient de tout ce qu'on a vécu. Votre naturel, votre sensibilité, votre finesse m'ont envoûtée.

Enfin merci à tous ceux que j'ai rencontré et qui m'ont influencée dans mon parcours, et que j'oublie peut-être dans ces lignes.

### **At last but not least**

#### **A ma famille :**

A ma mère : merci de ton soutien immuable, de ton amour, tu es un exemple de courage et de dynamisme. Merci pour ta présence précieuse quand j'en ai besoin. Merci pour tout ce que tu m'as apporté.

Nicolas, je te suis reconnaissante pour ton amour sans faille, pour ta présence à mes côtés, ton soutien, ta patience, ta confiance, ta réceptivité à mes blagues carambar... Merci pour tous ces voyages épanouissants, ces moments de partage qui n'appartiennent qu'à nous.

Marie-Laure, merci pour tout, je ne serais pas là où je suis sans toi. Merci pour ton écoute indispensable, ton soutien, ton énergie. Tu es maintenant devenue mère et une mère exceptionnelle et je sais que tu resteras malgré tout disponible.

A mes frères Eric et Didier merci de votre présence précieuse, de votre soutien. Je vous souhaite plein de bonheur et d'épanouissement.

A Janine, j'ai beaucoup de chance de t'avoir comme belle-mère, merci de ta sincérité et de ton amour, je te souhaite tellement de bonnes choses.

A Philippe C, merci beaucoup pour toute ton affection, ton humour, ton soutien.

A Gérard et Nicole, les meilleurs « beaux-grand-parents » de la terre ! Merci de votre amour, de votre humour ! Et de votre compréhension ! ☺

A Josie et Philippe merci de votre présence précieuse à mes côtés pour ce jour si particulier.

*Je dédie cette thèse à mon père, j'aurais tellement souhaité que tu sois là. Merci de m'avoir écoutée et d'avoir aussi écouté mes silences, d'avoir été une présence lumineuse pour moi. Pas un seul jour sans que je ne pense à toi. Tu as laissé derrière toi un vide difficile à combler. On a un peu froid sans toi... Tu resteras mon soleil...Merci pour tout ce que tu m'as apporté.*

## TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	18
INTRODUCTION.....	20
<b>PREMIERE PARTIE : MYELOYDYSPLASIE DE HAUT RISQUE (SMD) ET LEUCEMIE AIGUE MYELOBLASTIQUE (LAM) DU SUJET AGE</b>	
<b>I. Epidémiologie des SMD et LAM.....</b>	<b>21</b>
1) Incidence des SMD et LAM.....	21
2) Facteurs de risque des SMD et LAM.....	23
<b>II. SMD de haut risque.....</b>	<b>24</b>
1) Définition.....	24
2) Physiopathologie : Rôle de l'épigénétique.....	24
3) Diagnostic.....	25
a. Cytologie sanguine et médullaire.....	25
b. Cytogénétique.....	26
c. Hybridation in situ.....	26
d. Cytométrie de flux.....	27
e. Critères diagnostiques.....	28
f. Classification des SMD.....	28
4) Facteurs pronostiques.....	30
a. Classification OMS.....	30
b. Score IPSS.....	31
c. Score révisé de l'IPSS (IPSSR).....	33
d. Score WPSS.....	36
<b>III. LAM du sujet âgé.....</b>	<b>37</b>
1) Définition.....	37
2) Physiopathologie : modèle d'évolution clonale.....	37
3) Diagnostic.....	38
a. Cytologie sanguine et médullaire, immunocytochimie.....	38
b. Immunophénotypage par cytométrie de flux.....	39
c. Classification cytologique des LA.....	39
d. Cytogénétique conventionnelle et FISH.....	41

e. Biologie moléculaire.....	42
f. Classification OMS basée sur les anomalies cytogénétiques et la biologie moléculaire.....	42
4) Facteurs pronostiques.....	43
a. Facteurs pronostiques liés à la maladie.....	43
1. Cytogénétique.....	43
2. Biologie moléculaire.....	44
3. Autres facteurs pronostiques liés à la maladie.....	46
b. Particularités des LAM du sujet âgé.....	46
<b>IV. Traitements des SMD de haut risque et des LAM du sujet âgé.....</b>	<b>48</b>
1) Les thérapeutiques.....	48
a. Chimiothérapies intensives.....	48
b. Agents hypométhylants.....	50
1. Azacitidine dans les SMD de haut risque et les LAM pauciblastiques.....	50
2. Azacitidine dans les LAM >30% de blastes médullaires.....	52
3. Décitabine dans les SMD de haut risque et les LAM pauciblastiques.....	54
4. Décitabine dans les LAM >30% de blastes médullaires.....	55
c. Autres chimiothérapies : hydroxyurée et cytarabine de faible dose.....	56
2) Soins de support.....	57
3) Synthèse des choix thérapeutiques.....	58
4) Critères de réponse.....	59
a. SMD.....	59
b. LAM.....	61
5) Facteurs prédictifs de survie et de réponse chez les patients traités.....	62

## **DEUXIEME PARTIE : COMORBIDITES ET CANCER**

<b>I. Généralités.....</b>	<b>64</b>
1) Prévalence des comorbidités chez le sujet âgé atteint de cancer.....	64
2) Mortalité spécifique et mortalité compétitive liée à la comorbidité.....	66



3) Impact des comorbidités sur la prise en charge du sujet atteint de cancer.....	68
<b>II. Echelles de comorbidités.....</b>	<b>70</b>
1) De nombreuses échelles.....	70
2) Echelles générales.....	70
a. Le Charlson comorbidity index (CCI).....	70
b. Le Cumulative Illness Rating Scale Geriatric version (CIRSG).....	71
3) Echelles spécifiques.....	72
<b>III. Comorbidités et SMD/LAM.....</b>	<b>74</b>
1) Prévalence des comorbidités chez les patients SMD/LAM et impact sur la survie.....	74
2) Impact des comorbidités sur la prise en charge des SMD et LAM.....	74
3) Echelles spécifiques de comorbidités et impact sur le pronostic.....	76
a. L'échelle Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index.....	76
b. L'échelle Myelodysplastic Syndrome Comorbidity Index.....	76
<b>TROISIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL</b>	
<b>Introduction.....</b>	<b>78</b>
<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>78</b>
<b>Résultats.....</b>	<b>83</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>97</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>106</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>108</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>117</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>121</b>

## **Abréviations**

ADL : Activity of Daily Living

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AREB : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes

ARS : Anémie Réfractaire avec Sidéroblastes en couronne

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BSC : Best Supportive Care

CCI : Charlson Comorbidity Index

CIRSG : Cumulative Illness Rating Scale Geriatric

CRDM : Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Multilignée

CRDU : Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Unilignée

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

Del5q : syndrome myélodysplasique associé à une délétion 5q isolée

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EGS : Evaluation Gériatrique Standardisée

ET : écart-type

GDS : Geriatric Depression Scale

GFM : Groupe Francophone des Myélodysplasies

HCTCI : Hematopoietic stem Cell Transplantation Comorbidity Index

HI : Hematological Improvement

HR : Hazard Ratio

IADL : Instrumental Activity of Daily Living

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

IP : Indice de Performance

IPSS : International Prognosis Scoring System

IPSSR : International Prognosis Scoring System Revised

IQR : Inter-Quartile Range : écart interquartile

IWG : International Working Group

LAM : Leucémie Aigue Myéloblastique

LMMC : Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique

SMD : syndromes myélodysplasiques

MDSCI : MDS Comorbidity Index

SMD-I : Syndrome Myélodysplasique Inclassable

MMSE : Mini-Mental State Evaluation  
MNA : Mini Nutritional Assessment  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OR : Odds Ratio : rapport de cotes  
PA : personne-année  
RC : Réponse complète  
RIC : Reduced-Intensity Conditioning regimen  
RMC : Réponse Médullaire Complète  
RP : Réponse Partielle  
SD : Stable Disease  
SEER : Surveillance Epidemiology and End Results  
SPPB : Short Physical Performance Battery  
UMOG : Unité Mobile d'OncoGériatrie  
WPSS : WHO classification-based Prognostic Scoring System

## Introduction

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) de haut risque et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) sont des affections clonales de la moelle osseuse qui sont proches chez le sujet âgé. En effet ces deux pathologies présentent une continuité dans la physiopathologie et partagent les mêmes problématiques chez le sujet âgé ainsi que des approches thérapeutiques similaires. Leur pronostic est sombre. En raison de leur fréquence importante dans la population âgée, l'arrivée de nouvelles thérapeutiques efficaces justifie de développer des outils pour déterminer un profil de patients capables de supporter les traitements avec un rapport bénéfice-risque favorable pour cette tranche d'âge. Les éléments qui vont compter dans la décision thérapeutique en dehors des caractéristiques de la maladie sont les comorbidités, qui correspondent aux autres maladies coexistantes qui touchent le patient en plus de la maladie hématologique et dont la prévalence augmente avec l'avancée en âge.

Dans une première partie nous allons présenter les SMD de haut risque et les LAM du sujet âgé ainsi que les options thérapeutiques. Nous verrons d'abord l'épidémiologie de ces maladies qui explique l'enjeu de l'étude de ces hémopathies chez le sujet âgé. Nous reverrons les caractéristiques de la maladie qui influencent le pronostic. Puis nous verrons les options thérapeutiques qui s'offrent dans le traitement de ces hémopathies, en particulier les traitements par agents hypométhylants. Dans une seconde partie, nous verrons les particularités des sujets âgés atteints de cancer, qui peuvent potentiellement interférer dans la prise en charge mais nous insisterons essentiellement sur l'impact des comorbidités dans la prise en charge des patients atteints de cancer et en particulier d'hémopathie myéloïde. Enfin dans une troisième partie, nous présenterons notre travail qui a consisté à étudier l'impact des comorbidités sur le pronostic des patients âgés de plus de 75 ans et traités par azacitidine pour SMD de haut risque ou LAM au CHU de Toulouse depuis 2007.

# **Première partie : Myélodysplasie de haut risque (SMD) et Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM) du sujet âgé**

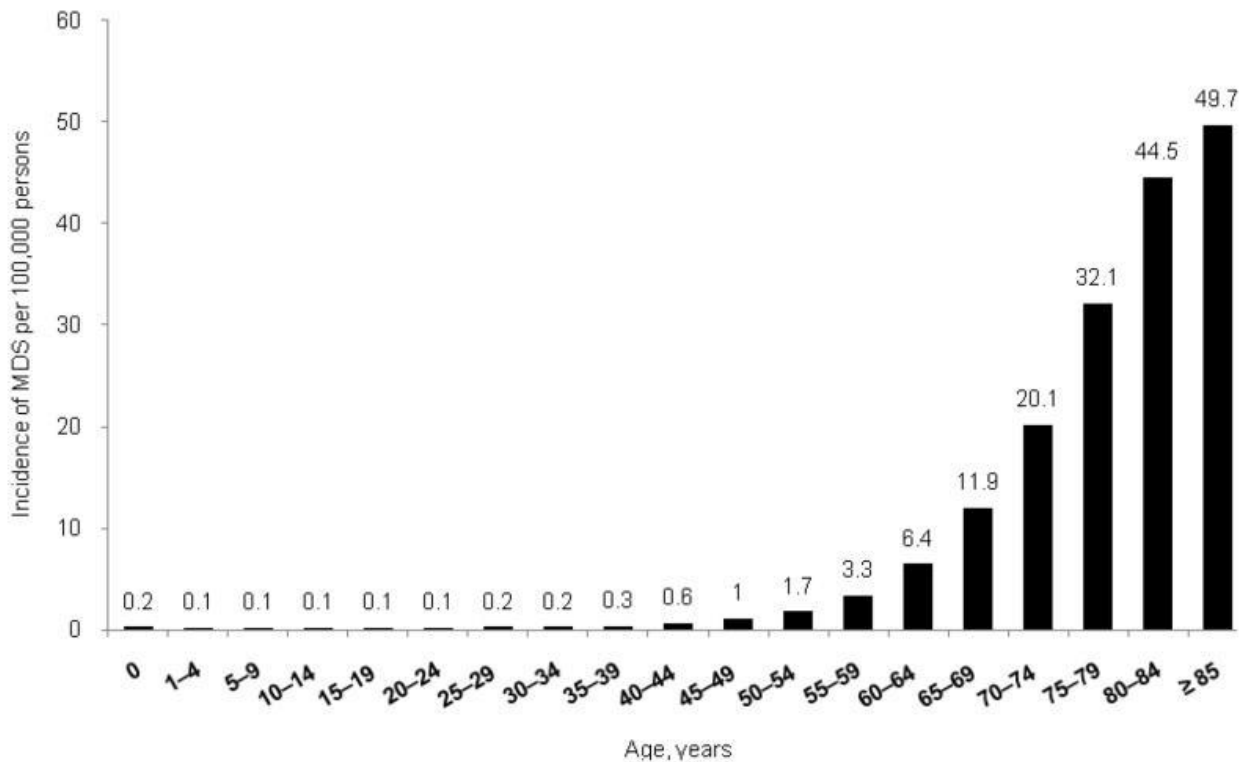
## **I. Epidémiologie des SMD et LAM**

### **1) Incidence**

Les myélodysplasies (SMD) et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) représentent les hémopathies les plus fréquentes du sujet âgé. Selon le registre SEER-17 (Surveillance Epidemiology and Ends Results), aux USA entre 2001 et 2008 approximativement 86% des patients atteints de SMD ont plus de 60 ans au moment du diagnostic, avec un âge médian de 76 ans au diagnostic et seulement 6% des cas sont diagnostiqués chez les moins de 50 ans<sup>1,2</sup>. En revanche, les LAM touchent les patients de tout âge avec deux pics d'incidence : il existe un pic d'incidence chez l'enfant de moins de un an puis le taux d'incidence augmente de façon exponentielle à partir de l'âge de 20 ans<sup>3</sup>. Selon le registre SEER-17, aux USA entre 2001 et 2007, 60,7% des patients atteints de LAM de novo ont plus de 60 ans et 32% ont plus de 75 ans avec un âge médian au diagnostic de 66 ans<sup>3</sup>. Les SMD et les LAM touchent plus fréquemment les hommes avec un sex ratio respectivement de 1,5 à 2 hommes pour une femme dans les SMD et de 1,9 hommes pour une femme dans les LAM.

Aux Etats-Unis, le taux d'incidence des SMD reportés par le registre SEER était de 4,1 à 4,6/100 000 personnes-année (PA) entre 2001 et 2008 mais l'incidence augmente de manière marquée avec l'âge puisque l'incidence aux USA estimée par le registre entre 2001 et 2008 passe de 6,4/100 000 PA dans la tranche d'âge des 60-64 ans à une incidence de 32,1/100 000 PA dans la tranche d'âge de 75-79 ans et jusqu'à 49,7/100 000 PA dans la tranche d'âge des plus de 85 ans<sup>2</sup>. Mais cette incidence pourrait être largement sous-estimée notamment chez les sujets les plus âgés et pourrait atteindre 75/100 000 PA chez les plus de 65 ans<sup>4,5</sup>.

**Figure 1 :** Taux d'incidence des SMD en fonction de classes d'âge aux Etats-Unis entre 2001 et 2008<sup>2</sup>



En France, le registre national des cancers du Tarn retrouve un taux d'incidence brut des SMD de 9,78/100 000 personnes-années (PA) dans la période 2005-2009 et un taux d'incidence standardisé sur la population mondiale de 2,26/100 000 PA. L'incidence augmente avec l'âge, le taux d'incidence est respectivement de 15,41/100 000 PA dans la tranche d'âge 64-74 ans, de 40,83/100 000 PA dans la tranche d'âge 75-84 ans et de 70,49/100 000 PA chez les 85 ans et plus.

Avec le vieillissement de la population et l'allongement de l'espérance de vie, les prévisions s'attendent à une augmentation importante de l'incidence.

Parmi les SMD, l'anémie réfractaire est la plus fréquente, représentant 48,4% de l'ensemble des SMD<sup>2</sup>.

Concernant les LAM de novo, aux USA, le taux d'incidence rapporté par le registre SEER était de 3,8/100 000 PA entre 2001 et 2007 et augmente également avec l'âge mis à part un pic d'incidence initial chez les enfants de moins de 1 an<sup>3</sup>. Le taux d'incidence est de 1,99/100 000 PA chez les enfants de moins de 1 an, de 3,04/100 000 PA dans la tranche d'âge

40-59 ans, et augmente à 19,92/100 000 PA chez les 60-74 ans, et à 20,89/100 000 PA chez les patients de 75 ans et plus. Le taux d'incidence reste stable entre 2002 et 2007.

En France, le registre des cancers du Tarn retrouve un taux brut d'incidence de 6,66/100 000 PA dans la période 2005-2009 et un taux standardisé sur la population mondiale de 4,48/100 000 PA et l'incidence augmente également avec l'âge. Elle est respectivement de 8,67/100 000 PA pour la tranche d'âge 65-74 ans, de 20,82/100 000 PA dans la tranche d'âge 75-84 ans et de 24,72/100 000 PA chez les 85 ans et plus dans la période 2005-2009. Le nombre de nouveaux cas augmente dans le Tarn entre 1985-1989 et 2005-2009 en partie en raison du vieillissement de la population.

On voit donc l'importance que représentent ces hémopathies chez le sujet âgé.

## **2) Facteurs de risque**

Les SMD et les LAM peuvent être induits par des traitements chimiothérapeutiques (alkylants, inhibiteurs de la topoisomérase II) ou par une radiothérapie, avec un pic de fréquence de 5 à 10 ans après exposition au traitement<sup>6</sup>. Les LAM induites apparaissent plus précocement dans un délai de 2 à 3 ans après le traitement<sup>7</sup>.

L'exposition à des toxiques (benzènes, pesticides, solvants) ou à des radiations ionisantes représente également un facteur de risque d'hémopathies myéloïdes malignes. Le tabagisme est un facteur de risque démontré pour les SMD et les LAM avec une relation effet-dose<sup>8</sup>. L'obésité est également décrite comme un facteur de risque. En France la reconnaissance en maladie professionnelle est possible pour les travailleurs ayant été exposés au benzène ou aux rayonnements ionisants<sup>9</sup>. Tout ceci pourrait expliquer l'augmentation de l'incidence chez le sujet âgé qui présente une exposition plus prolongée et plus importante aux toxiques.

Enfin, certains facteurs génétiques pourraient entraîner une susceptibilité au développement des SMD avec une prédisposition génétique de certaines affections constitutionnelles (par exemple la neurofibromatose de type I par activation de la protéine Ras en l'absence de l'expression du gène suppresseur de tumeur NF1). Le polymorphisme génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme de xénobiotiques cancérigènes ou impliquées dans la réparation de l'ADN pourraient également expliquer la susceptibilité accrue de certains individus à développer des SMD ou des LAM<sup>9</sup>.

## II. Myélodysplasies de haut risque

### 1) Définition

Les syndromes myélodysplasiques sont des affections clonales de la moelle osseuse qui touchent les cellules souches myéloïdes, entraînant une dysfonction de l'hématopoïèse touchant la lignée érythrocytaire, la lignée leucocytaire et la lignée plaquettaire<sup>6</sup>. Il existe à l'origine une anomalie clonale du précurseur myéloïde entraînant des anomalies morphologiques, ainsi que des anomalies de différenciation et de maturation des précurseurs des 3 lignées. La conséquence de ces anomalies résulte à un excès d'apoptose dans la moelle osseuse et à des cytopénies en périphérie dans le sang (anémie, neutropénie, thrombopénie), contrastant avec une moelle riche. Les symptômes vont être dominés par la présence de cytopénies (syndrome anémique, syndromes infectieux, syndrome hémorragique) qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Les SMD sont des états pré-leucémiques mais sont en fait des maladies très hétérogènes dont le pronostic et le risque évolutif de transformation en leucémie myéloblastique diffèrent en fonction de caractéristiques décrites plus loin.

### 2) Physiopathologie : le rôle de l'épigénétique

Les SMD sont des maladies de la moelle osseuse hétérogènes rendant difficile la description d'un mécanisme physiopathologique uniciste. Un processus multi-étapes est à l'origine des SMD avec l'implication d'évènements génétiques intrinsèques dans les cellules progénitrices myéloïdes et de facteurs extrinsèques concernant le micro-environnement<sup>10</sup>.

Au début de leur évolution, les SMD sont caractérisés par une prolifération de précurseurs myéloïdes présentant des anomalies de différenciation et de maturation associées à un excès d'apoptose expliquant la présence d'une moelle riche contrastant avec des cytopénies sanguines. Il existe une augmentation de la sensibilité à l'apoptose médiée par TNF-alpha, ainsi qu'une modification du micro-environnement avec la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Par la suite, l'évolution de la maladie se fera vers un avantage prolifératif, par l'acquisition clonale de mutations ou de délétions de gènes impliqués dans la résistance à l'apoptose, la survie, la différenciation, la prolifération. Il existerait des anomalies dans la machinerie cellulaire de réparation de l'ADN, conduisant à une instabilité génomique. Il existerait également dans l'évolution de la maladie une perte de l'immuno-surveillance avec



anomalies fonctionnelles des cellules cytotoxiques permettant l'expansion clonale. La perte de différenciation et la prolifération incontrôlée du clone leucémique, conduit alors à un haut risque de transformation en leucémie aiguë mesurée par la présence de blastes médullaires : un excès de blastes est présent au cours des SMD entre 5 et 19% et le seuil de 20% définit la LAM.

Il existe donc un continuum entre ces entités : les SMD de faible risque évoluent vers des formes de haut risque après un temps plus ou moins long en fonction des caractéristiques initiales, puis les formes de haut risques peuvent évoluer vers une leucémie aiguë myéloblastique.

Récemment a été mis en évidence dans la physiopathologie de la maladie, le rôle important de l'hyper-méthylation aberrante de certaines séquences nucléiques clefs dans la cancérogenèse<sup>11,12</sup>. La différenciation cellulaire est en effet un processus épigénétique : l'expression des gènes est contrôlée en partie par la méthylation de certaines séquences d'ADN appartenant à des régions promotrices ou par la méthylation des histones. L'hyper-méthylation aberrante de l'ADN entraîne l'inhibition de la transcription de gènes suppresseurs de tumeur, favorisant l'évolution de la SMD vers la LAM. Cette hyper-méthylation pourrait être due à la mutation de plusieurs gènes impliqués dans la régulation épigénétique notamment TET2, et DNMT3 impliqués dans la régulation de la méthylation de l'ADN, et EZH2 et ASXL1 impliqués dans la régulation de la méthylation des histones. On comprend mieux ainsi comment les agents hypométhylants représentent des options thérapeutiques potentiellement intéressantes.

### **3) Diagnostic**

#### **a. Cytologie sanguine et médullaire**

Le diagnostic de SMD est suspecté devant la présence de cytopénies sur un bilan sanguin réalisé en systématique ou devant un point d'appel clinique témoignant de la présence de cytopénies (syndrome anémique, hémorragique, infection), ou plus rarement devant des signes extra-hématologiques (cutanés, articulaires ou maladie systémique). Au diagnostic, l'anémie normo ou macrocytaire arégenerative est le mode de révélation le plus fréquent et concerne 90% des patients, tandis que la thrombopénie sévère est présente dans 10% des cas

et la neutropénie dans 20 à 30% des cas. Il existe parfois une thrombopathie se révélant par des saignements anormaux contrastant avec le chiffre de plaquettes<sup>9</sup>.

Devant une cytopénie persistante depuis plus de 6 mois, l'examen du frottis sanguin peut orienter le diagnostic montrant des signes de dysmyélopoïèse.

La confirmation diagnostique est obtenue grâce à l'analyse cytologique du myélogramme qui montre la présence d'anomalies quantitatives ou qualitatives d'une ou plusieurs lignées dans une moelle habituellement de richesse normale ou augmentée, et la présence éventuelle de cellules blastiques myéloïdes<sup>13</sup>. Le décompte des lignées granuleuses, monocytaires et érythroblastiques est effectué sur 500 éléments. Si la lignée érythroblastique représente plus de 50% des éléments nucléés médullaires, le pourcentage de blastes est estimé à partir du décompte des cellules non érythroblastiques. Une lignée est considérée dysplasique lorsque les anomalies qualitatives cytologiques sont observées sur plus de 10% des cellules de la lignée. La coloration de Perls permet de mettre en évidence la présence de sidéroblastes en couronne qui sont des érythroblastes contenant du fer extra-hémique sous forme de granules périnucléaires.

Parfois la moelle est hypoplasique (15 à 20% des cas), ou présente des signes de fibrose médullaire (15 à 17% des cas) nécessitant la réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire qui n'est pas systématique en France en dehors de ces indications.

#### b. Cytogénétique

L'analyse cytogénétique est non seulement un facteur pronostique important de la maladie mais est indispensable au diagnostic devant la présence d'une dysplasie inférieure à 10% des cellules d'une ou plusieurs lignées ou devant une moelle hypoplasique. Les anomalies cytogénétiques évocatrices de SMD et qui peuvent guider le diagnostic<sup>14</sup> sont consignées dans le tableau 1.

#### c. Hybridation in situ

L'analyse d'hybridation in situ (FISH) permet de détecter avec plus de sensibilité des anomalies cytogénétiques lorsque le caryotype par cytogénétique conventionnelle est considéré normal, par la recherche de réarrangements géniques ou de pertes de matériel

chromosomique 5q ou 7q<sup>13</sup>. Il permet également un suivi de la réponse au traitement et du dépistage de la rechute par exemple dans le contexte de syndrome 5q-.

d. Cytométrie de flux

En cas de doute diagnostique lorsque le caryotype est normal, la cytométrie de flux permettrait d'aider à orienter le diagnostic vers un SMD en montrant des anomalies clonales au niveau du profil de maturation immunophénotypique ou de l'expression de marqueurs aberrants. La cytométrie de flux permettrait de prédire le pronostic, la réponse thérapeutique ou d'aider à la décision d'allogreffe.

**Tableau 1** : Anomalies du caryotype évocatrices du diagnostic de SMD

Anomalies équilibrées	Anomalies non équilibrées
-7 ou del(7q)	t(11;16)(q23;p13.3)
-5 ou del(5q)	t(3;21)(q26.2;q22.1)
i(17q) ou t(17p)	t(1;3)(p36.3;q21.1)
-13 ou del(13q)	t(2;11)(p21;q23)
del(11q)	inv(3)(q21q26.2)
del(12p) ou t(12p)	t(6;9)(p23;q34)
del(9q)	
idic(X)(q13)	

Ou caryotype complexe impliquant une ou plusieurs de ces anomalies

#### e. Critères diagnostiques

Le diagnostic de myélodysplasie peut-être porté avec certitude en la présence de critères définis selon la conférence de consensus de 2006<sup>15</sup> :

- Présence de deux critères prérequis : au moins une cytopénie constante (Hémoglobine (Hb) <11g/dl, Polynucléaires neutrophiles (PNN) <1500/mm<sup>3</sup> et/ou Plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>) et exclusion des autres causes, hématologiques ou non, de cytopénies et/ou de dysplasie.
- et au moins l'un des trois critères suivants :
  - ✓ Dysplasie d'au moins 10% des cellules de la lignée érythroïde, granulocytaire ou mégacaryocytaire sur l'étalement médullaire ou présence d'au moins 15% de sidéroblastes en couronne
  - ✓ Blastes de 5 à 19% sur la moelle
  - ✓ Anomalie chromosomique évocatrice de SMD
- Les co-critères en faveur d'une pathologie myéloïde clonale pouvant orienter le diagnostic sont donnés par la cytométrie de flux, la biologie moléculaire (si présence d'une mutation clonale) ou la diminution significative et persistante de la pousse des progéniteurs myéloïdes in vitro.

#### f. Classification

Les SMD sont des hémopathies hétérogènes, et peuvent être classés selon la classification cytologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui sépare les SMD en plusieurs catégories en fonction du pourcentage de blastes médullaires et de l'importance des dysplasies<sup>14</sup> : cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (CRDU), anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS), cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM) avec ou sans sidéroblastes en couronne, anémie réfractaire avec excès de blastes 1 (AREB1, 5-9% de blastes), anémie réfractaire avec excès de blastes 2 (AREB2, 10-19% de blastes), syndrome myélodysplasique inclassable (SMD-I) et syndrome myélodysplasique associé à une délétion 5q isolée (del5q). A cette classification s'ajoute la Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique (LMMC) qui est une forme frontière entre un syndrome myéloprolifératif et un syndrome myélodysplasique et qui partage les mêmes traitements et le

même risque évolutif vers la transformation en leucémie aiguë, avec deux catégories identifiées LMMC-1 (5-9% de blastes) et LMMC-2 (10-19% de blastes).

**Tableau 2** : Classification des SMD selon l'OMS 2008<sup>14</sup>

	Sang	Moelle
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (CRDU) dont anémie réfractaire (AR)	Uni ou bicytopénie Blastes < 1%	Dysplasie ≥10% des cellules d'une lignée myéloïde < 5% blastes < 15% de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS)	Anémie Absence de blastes	Dysérythropoïèse isolée ≥ 15% de sidéroblastes en couronne < 5% blastes
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	Cytopénie(s) Blastes < 1%, pas de corps d'Auer < 1000/mm <sup>3</sup> monocytes	Dysplasie ≥ 10% sur au moins 2 lignées myéloïdes <5% blastes, pas de corps d'Auer ±15% de sidéroblastes en couronne
Anémie Réfractaire avec excès de blastes 1 (AREB1)	Cytopénie(s) Blastes < 5%, pas de corps d'Auer < 1000/mm <sup>3</sup> monocytes	Dysplasie uni ou multilignée Blastes 5-9% Pas de corps d'Auer
Anémie Réfractaire avec excès de blastes 2 (AREB2)	Cytopénie(s) Blastes 5-19% Corps d'Auer < 1000/mm <sup>3</sup> monocytes	Dysplasie uni ou multilignée Blastes 10-19% Corps d'Auer
SMD inclassable (SMD-I)	Cytopénie(s) < 1% Blastes	Dysplasie <10% sur une ou plusieurs lignées associée à une anomalie cytogénétique évocatrice de MDS <5% blastes

SMD associé à une délétion 5q isolée (5q-)	Anémie Plaquettes habituellement normales ou augmentées < 1% blastes	Mégacaryocytes normaux ou augmentation des mégacaryocytes monolobés < 5% blastes, pas de corps d'Auer Délétion (5q) isolée
--	--	--

#### 4) Facteurs pronostiques

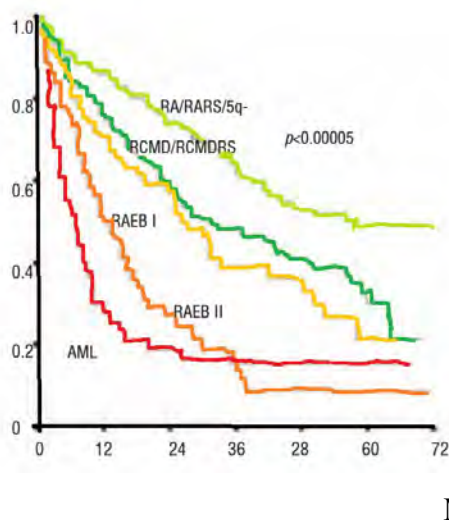
##### a. Classification OMS

Les SMD sont des hémopathies hétérogènes, leur pronostic est évalué d'abord dans la classification cytologique de l'OMS qui permet de prédire la survie globale et le risque évolutif de transformation dans les différents sous-groupes<sup>14</sup>. L'étude de la survie et du risque évolutif dans une cohorte prospective de 1095 patients a permis de confirmer l'intérêt de la classification OMS dans le pronostic<sup>16</sup>. En analyse multivariée prenant en compte les principaux facteurs hématologiques, la classification OMS reste un facteur prédictif indépendant de survie et de risque évolutif vers la LAM<sup>16</sup>.

**Tableau 3 :** Survie et risque évolutif en LAM en fonction de la classification OMS 2002<sup>16</sup>

Sous-groupe	Survie médiane (mois)	Risque de LAM à 5 ans
AR/ARS	Non atteinte	0-2%
Syndrome 5q-	40	8%
CRDM/CRDMS	31-28	9-12%
AREB1	27	11%
AREB2	12	40%
LAM 20-30% blastes	7	84%

**Figure 2 :** Courbes de survie en fonction du groupe OMS<sup>16</sup>



b. Score pronostique IPSS

Des scores prédictifs de survie et de risque d'évolution vers la leucémie aiguë basés sur les caractéristiques de la maladie ont été développés afin de guider l'attitude thérapeutique. En dehors des caractéristiques cytologiques (blastés médullaires), la survie et le risque d'évolution en LAM reposent sur d'autres facteurs liés à la maladie : la profondeur des cytopénies et les anomalies cytogénétiques qui ont permis d'établir le score pronostique international de référence ou International Prognostic Scoring System (IPSS) développé en 1997 par Greenberg et al.<sup>17</sup>. Ce score a été développé à partir de l'analyse rétrospective d'une base de données portant sur 816 patients. L'analyse en univariée des variables caractéristiques de la maladie a permis d'identifier des variables associées à la survie globale et au risque d'évolution vers la leucémie aiguë puis l'analyse multivariée de la survie globale a permis d'identifier les variables indépendantes prédictives de survie et d'établir l'IPSS à partir des Hazard Ratios (HR) les plus significatifs issus de la régression statistique : présence de cytopénies en périphérie, le pourcentage de blastés médullaires et la présence d'anomalies cytogénétiques dans la moelle osseuse. Ce score classe la maladie en 4 catégories de risque : Faible (score à 0), Intermédiaire 1 (score à 0,5 ou 1), Intermédiaire 2 (score à 1,5 ou 2), Haut (score à 2,5 ou 3). Ce score permet de prédire la survie médiane ainsi que le temps nécessaire pour un risque de 25% de transformation vers une LAM, en fonction de l'appartenance du patient dans l'un ou l'autre groupe. On parle de SMD de haut risque pour un score IPSS  $\geq 1,5$ , correspondant aux catégories Intermédiaire 2 et Haut de l'IPSS. Les anomalies cytogénétiques

sont classées en trois catégories selon ce score : favorable (caryotype normal ou délétion 5q, perte de l'Y, délétion 20q), défavorable (caryotype complexe avec au moins 3 anomalies chromosomiques, ou anomalies du chromosome 7) et intermédiaire (toutes les autres anomalies).

**Tableau 4** : Calcul de l'IPSS<sup>17</sup>

	0	0,5	1	1,5	2
Pourcentage de blastes médullaires	< 5%	5-10%	-	11-20%	21-30%
Caryotype	Favorable	Intermédiaire	Défavorable		
Cytopénies	0 ou 1	2 ou 3			

Les cytopénies sont définies par Hb<10g/dl, PNN<1500/mm<sup>3</sup>, Plaquettes<100 000/mm<sup>3</sup>

**Tableau 5** : Groupe pronostique du caryotype selon l'IPSS<sup>17</sup>

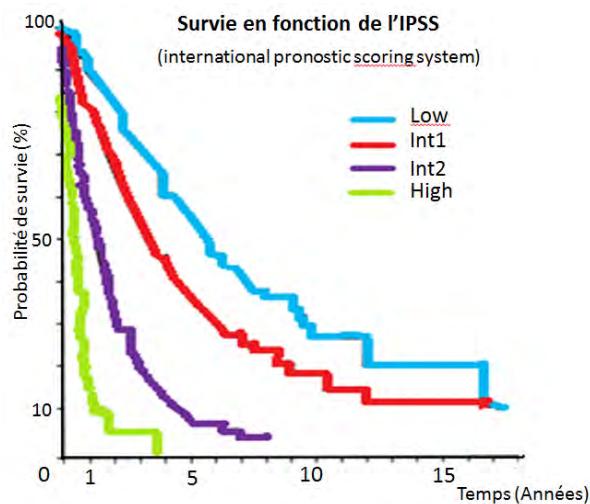
Groupe pronostique	
Favorable	Normal, perte de l'Y isolée, délétion 5q isolée, délétion 20q isolée
Intermédiaire	Autres anomalies
Défavorable	Caryotype complexe ( $\geq 3$ anomalies) ou anomalies du chromosome 7



**Tableau 6 : Score pronostique IPSS<sup>17</sup>**

Groupe IPSS	Score IPSS	Médiane de survie (années)	Temps pour un risque de 25% d'évolution vers la LAM (années)
Faible	0	5,7	9,4
Intermédiaire 1	0,5-1	3,5	3,3
Intermédiaire 2	1,5-2	1,2	1,1
Elevé	>2	0,4	0,2

**Figure 3 : Courbes de survie globale en fonction du score de l'IPSS<sup>17</sup>**



c. Score pronostique révisé IPSS-R

Ce score a été récemment révisé<sup>18</sup> à partir de l'analyse d'une base de donnée plus large comprenant 7012 patients, permettant d'intégrer davantage de classes dans le modèle (notamment une répartition différente des cytopénies) ainsi qu'un nombre plus important de caractéristiques cytogénétiques selon une nouvelle classification des anomalies cytogénétiques<sup>19</sup>. Ce score a été validé sur une cohorte de 200 patients issus du centre médical de Vienne. Ce score a été également récemment validé dans une base de données indépendante comprenant 1088 patients issue du Moffitt Cancer Center<sup>20</sup>, et cette étude rétrospective a également montré l'utilité de l'IPSS-R chez des patients traités par azacitidine, comme récemment démontré dans l'expérience du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)<sup>20,21</sup>.

Des articles récents soulignent l'impact péjoratif important de la présence d'un caryotype monosomique qui n'apparaît pas dans l'IPSSR<sup>22,23,24</sup>. Le caryotype monosomique est défini par la présence d'au moins deux monosomies autosomiques ou d'une monosomie en présence d'une autre anomalie du caryotype.

**Tableau 7 :** Calcul de l'IPSS révisé<sup>18</sup>

Variable pronostique	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Groupe pronostique Cytogénétique	Très favorable		Favorable		Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Blastes médullaires (%)	≤2%		>2-<5%		5-10%	>10%	
Hb (g/dl)	≥10		8-<10	<8			
Plaquettes (G/L)	≥100	50-<100	<50				
PNN (G/L)	≥0,8	<0,8					

**Tableau 8 :** Groupes pronostiques selon les anomalies cytogénétiques<sup>18</sup>

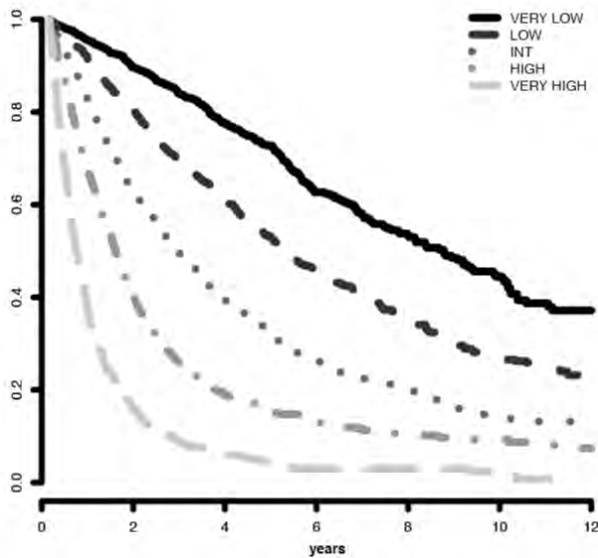
Sous-groupes pronostiques	Anomalies cytogénétiques	Survie médiane (années)	Temps médian pour un risque de 25% d'évolution en LAM (année)
Très favorable	-Y, del(11q)	5,4	Non atteint
Favorable	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double anomalie contenant del(5q)	4,8	9,4

Intermédiaire	del(7q), +8, +19, i(17q), autres clones comprenant une ou deux anomalies	2,7	2,5
Défavorable	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double anomalie comprenant - 7/del(7q), complexe (3 anomalies)	1,5	1,7
Très défavorable	Complexe avec >3 anomalies	0,7	0,7

**Tableau 9 :** Groupes pronostiques en fonction du score IPSS-R, survie médiane et risque évolutif en LAM<sup>18</sup>

Catégorie de risque	Score de l'IPSS-R	Survie médiane (années)	Temps médian pour un risque de 25% d'évolution en LAM
Très faible	≤1,5	8,8	Non atteint
Faible	>1,5-3	5,3	10,8
Intermédiaire	>3-4,5	3	3,2
Elevé	>4,5-6	1,6	1,4
Très élevé	>6	0,8	0,7

**Figure 4 :** Courbes de survie globale en fonction du sous-groupe de l'IPSS-R<sup>18</sup>



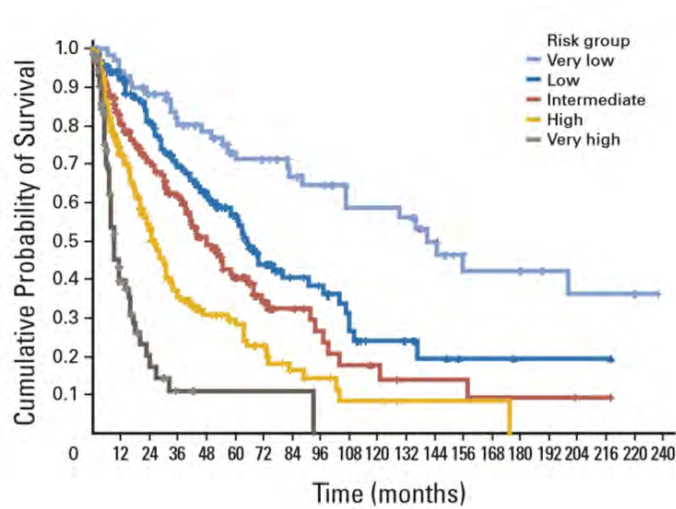
d. Score pronostique WPSS

L'importance de la dépendance transfusionnelle dans l'évaluation du pronostic est prise en compte dans le score pronostique WHO classification-based prognostic scoring system ou WPSS<sup>25</sup>. Dans ce score, la présence d'une dépendance transfusionnelle définie par le recours à au moins une transfusion toutes les 8 semaines dans les 4 mois précédents est un facteur indépendant de survie (HR=2,53 ; IC95% : 1,71-3,75) en analyse multivariée ajustée sur le caryotype et stratifiée en fonction du groupe OMS de la SMD. Ce score a été développé à partir d'une analyse rétrospective portant sur 426 patients et validé sur une cohorte de 739 patients<sup>25</sup>.

**Tableau 10 :** Calcul du score WPSS<sup>25</sup>

Variable	0	1	2	3
Groupe OMS	AR, ARS, 5q-	CRDM/CRDMS	AREB1	AREB2
Caryotype	Favorable	Intermédiaire	Défavorable	-
Dépendance transfusionnelle	Non	Oui	-	-

**Figure 5 :** Courbes de survie selon le sous-groupe WPSS dans la cohorte de validation<sup>25</sup>



### III. LAM du sujet âgé

#### 1) Définition

Les LAM sont des affections clonales de la cellule souche hématopoïétique caractérisées par l'inhibition de la différenciation des précurseurs myéloïdes et leur prolifération incontrôlée associée à l'inhibition de l'hématopoïèse normale résiduelle, conduisant d'une part à la prolifération des blastes (dans la moelle osseuse, le sang, les organes) et d'autre part à une insuffisance médullaire<sup>7</sup>. Les LAM sont en réalité très hétérogènes avec des présentations cliniques et des évolutions distinctes.

#### 2) Physiopathologie : modèle d'évolution clonale

Tout comme nous l'avons vu dans la physiopathologie des SMD, un processus multi-étapes est nécessaire à la leucémogénèse avec la nécessité d'un minimum de deux mutations<sup>26</sup> : une mutation activatrice dans les oncogènes de classe I stimulant les voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire (principalement des mutations activatrices de tyrosines kinases FLT3, KIT, RAS) et une mutation dans les oncogènes de classe II touchant des facteurs de transcription hématopoïétiques conduisant à un blocage de

la différenciation (principalement des réarrangements conduisant à des transcrits de fusion impliquant RUNX1, CEBP $\alpha$ , ou PML)<sup>7</sup>.

Plus récemment ont été identifiées des mutations, dites de classe 3, de certains gènes modulateurs de l'expression génique : ASXL1, EZH2, MLL, DNMT3A, TET2, IDH1 et 2<sup>27</sup>. Ces gènes étant impliqués dans la régulation épigénétique, leurs mutations pourraient favoriser l'expression de protéines oncogéniques et contribuer à une certaine instabilité génétique. L'hyperméthylation de certaines séquences jouerait un rôle dans la progression de la maladie.

Enfin, certains travaux suggèrent le rôle de la niche hématopoïétique dans la leucémogénèse, par sa capacité à maintenir un environnement favorisant les propriétés d'auto-renouvellement et de prolifération de la cellule leucémique<sup>28</sup>.

### **3) Diagnostic**

#### **a. Cytologie sanguine et médullaire, immunocytochimie**

Le diagnostic est suspecté devant la présence de signes d'insuffisance médullaire (syndrome anémique, hémorragique, infectieux) et/ou des signes de prolifération (adénopathies, splénomégalie, hypertrophie gingivale ou d'autres organes, douleurs osseuses ou ostéo-articulaires).

La présence d'une hyperleucocytose avec blastes circulants dans le sang, sans myélémie associée, est évocatrice du diagnostic et motive la réalisation d'un myélogramme. Parfois l'analyse sanguine retrouve une pancytopénie.

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse cytologique sanguine ou médullaire, l'immunocytochimie, l'immunophénotypage, l'analyse cytogénétique et la biologie moléculaire<sup>29</sup>. Le diagnostic de leucémie aigüe myéloblastique est posé en cas d'envahissement dans la moelle ou le sang de plus de 20% de blastes. Le décompte du pourcentage de myéloblastes doit être effectué sur au moins 500 éléments nucléés dans la moelle ou au moins 200 leucocytes dans le sang. Il existe cependant des exceptions où le diagnostic de LAM peut être posé en l'absence de pourcentage supérieur à 20% de blastes.

- En cas de présence de la translocation (15;17), d'une inversion 16 ou de la translocation (8;21), le diagnostic de LAM peut être porté indépendamment du pourcentage de blastes.
- En cas de différenciation monocytaire, les promonocytes sont inclus avec les myéloblastes dans le décompte du pourcentage de blastes.
- En cas d'augmentation de la lignée érythroïde supérieure à 50% des éléments nucléés dans la moelle, le pourcentage de blastes est calculé à partir des éléments non érythroïde et le diagnostic d'érythroleucémie est posé si le pourcentage calculé est au moins supérieur à 20%.
- En cas de leucémie érythrocytaire, le diagnostic de LAM est posé en cas d'envahissement dans la moelle d'au moins 80% d'érythroblastes indifférenciés, même si les myéloblastes ne sont pas augmentés.

Le caractère myéloïde est affirmé par l'immunocytochimie qui retrouve une positivité pour la myéloperoxydase qui est une enzyme spécifique des cellules myéloïdes. La présence de corps d'Auer oriente aussi vers la lignée myéloïde. La présence de butyrate estérase peut orienter vers la nature monoblastique des blastes.

#### b. L'immunophénotypage par cytométrie en flux

Cette technique permet de détecter l'expression de marqueurs membranaires évocateurs de blastes d'origine myéloïde : CD13, CD33, CD117. La présence de marqueurs monocytaires permet d'orienter le diagnostic vers une leucémie à différenciation monocytaire : CD14, CD64, CD11c ou CD11b.

L'immunophénotypage confirme la clonalité des blastes. Certains marqueurs ont également une signification pronostique péjorative, comme le CD34.

#### c. Classification cytologique des LAM

Les LAM sont classées en fonction de leurs caractéristiques cytologiques en 8 catégories par la classification French-American-British (FAB)<sup>30</sup>.

**Tableau 11** : Classification French-American-British (FAB) des LAM<sup>30</sup>

Sous-groupe FAB		
LAM 0	Différentiation myéloïde minimale	Blastes sans grain, sans corps d'Auer, de morphologie myéloïde ou indifférenciée, MPO-
LAM 1	Sans maturation granuleuse	Myéloblastes peu ou pas granuleux, <10% de la lignée granuleuse, chromatine fine et nucléolée, forme régulière du noyau, cytoplasme abondant et basophile± corps d'Auer, MPO+(=myélopéroxydase>3%)
LAM 2	-Avec maturation granuleuse  -t(8;21)(q22;q22)	- Myéloblastes souvent granuleux (granulations azurophiles) ± corps d'Auer, >10% de la lignée granuleuse, MPO+ - Blastes de grande taille, cytoplasme abondant, basophile, granulations azurophiles, corps d'Auer longs et fins, dysgranulopoïèse associée (cytoplasme couleur chamois, segmentation anormale du noyau)
LAM 3	-Promyélocytaire  -LAM3 variante	- Blastes hypergranuleux, granulations azurophiles et volumineuses, corps d'Auer en fagots, noyau souvent bilobé, MPO+ - Hyperleucocytose à l'hémogramme, forme microgranulaire, noyau bilobé en ailes de papillon, ±fagots de corps d'Auer
LAM 4	Myélomonocytaire	Monocytes et promonocytes, monoblastes ≥20% blastes+ promonocytes MO ou sang ≥20% cellules à différenciation granulocytaire ≥20% cellules à différenciation monocytaire dans la MO ou ≥ 5G/L monocytes dans le sang



LAM 4Eo	Myélomonocytaire à éosinophiles	Composante éosinophile >5% Granulations anormales violettes, parfois défaut de segmentation nucléaire
LAM 5A/5B	Monoblastique	Monoblastes= promonocytes dans sang et MO ≥80% cellules monocytaires dans la MO Lignée granulocytaire <20% Blastes de grande taille à cytoplasme basophile, émettant parfois un pseudopode Positivité variable de MPO, butyrates estérases+
LAM 6	Erythroïde	≥50% de lignée érythroïde ≥20% de blastes non érythroïdes, blastes d'allure myéloblastiques, dysmyélopoïèse
LAM 7	Mégacaryoblastique	Blastes de morphologie hétérogène, parfois extensions cytoplasmiques, Myélofibrose fréquente, MPO-

#### d. Cytogénétique conventionnelle et FISH

Les anomalies cytogénétiques sont associées à un profil clinique et l'étude des caractéristiques cytogénétiques a une implication importante non seulement dans la compréhension de la physiopathologie, mais aussi dans le développement de nouvelles options thérapeutiques ciblées.

La cytogénétique permet d'orienter le diagnostic vers une LAM en cas de diagnostic difficile par exemple lorsqu'il y a moins de 20% de blastes, en cas de prélèvements difficiles<sup>29</sup>. Elle permet la recherche des anomalies du caryotype par cytogénétique conventionnelle. En cas de présence de la translocation (15;17), d'une inversion 16 ou de la translocation (8;21), le diagnostic de LAM peut être porté indépendamment du pourcentage de blastes. Le caryotype a un rôle pronostique essentiel comme nous le verrons plus loin et permet de guider l'attitude thérapeutique. L'immunofluorescence in situ ou FISH permet de rechercher avec plus de sensibilité que la cytogénétique

conventionnelle, des réarrangements géniques, des fusions de gènes ou des pertes de matériel chromosomique.

e. Biologie moléculaire

La biologie moléculaire permet de rechercher la présence de mutations récurrentes. Ces mutations permettent de définir des entités clinico-biologiques différentes. Certaines de ces mutations ont une signification pronostique.

f. Classification OMS basée sur les anomalies cytogénétiques et biologie moléculaire

Les anomalies cytogénétiques et la biologie moléculaire permettent de dégager des entités clinico-biologiques différentes définies dans la classification de l'OMS<sup>14</sup> :

**Tableau 12** : Classification OMS des LAM<sup>14</sup>

LAM avec anomalies génétiques récurrentes	LAM avec t(8;21)(q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1 LAM avec inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; CBFβ-MYH11 LA promyélocytaire avec t(15;17)(q22;q12) ; PML-RARA LAM avec t(9;11)(p22;q23) ; MLLT3-MLL LAM avec t(6;9)(p23;q34) ; DEK-NUP214 LAM avec inv(3)(q21;q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; RPN1-EVI1 LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13) ; RBM15-MKL1 Entité provisoire : LAM avec mutation de NPM1 Entité provisoire : LAM avec mutation de CEBPA
LAM associées à des anomalies évocatrices de MDS Néoplasies myéloïdes liées à une thérapeutique	
LAM sans spécificité particulière (NOS not otherwise specified)	LAM avec différenciation minimale LAM sans maturation LAM avec maturation LA myélomonocytaire LA monoblastique/monocytaire LA érythroïde LA érythroïde pure Erythroleucémie, érythroïde/myéloïde

	LA mégacaryoblastique LA à basophiles Panmyéloblastose aiguë
Proliférations myéloïdes associées au syndrome de Down	Myélopoïèse anormale transitoire Leucémie myéloïde associée au syndrome de Down
Sarcomes myéloïdes	
Néoplasies à cellules dendritiques blastiques plasmacytoïdes	
LA de lignée ambiguë	LA indifférenciée LA à phénotype mixte avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1 LA à phénotype mixte t(v;11q23) ;MLL réarrangé LA à phénotype mixte, B-myéloïde, NOS LA à phénotype mixte, T-myéloïde, NOS Entité provisoire : « natural killer (NK) lymphoblastic leukemia/lymphoma »

#### 4) Facteurs pronostiques

##### a. Facteurs pronostiques liés à la maladie

##### 1. Cytogénétique

Les anomalies cytogénétiques sont des facteurs prédictifs indépendants de survie, de réponse à la chimiothérapie et de risque de rechute.

La cytogénétique est le facteur pronostique principal des LAM et permet de définir la stratégie thérapeutique. L'étude de l'impact pronostique de la cytogénétique chez 1612 patients de moins de 55 ans traités par chimiothérapie intensive a permis de démontrer l'impact de la cytogénétique sur la survie globale et la réponse à la chimiothérapie d'induction et a permis de dégager 3 groupes pronostiques différents<sup>31</sup> : favorable (présence d'une translocation (8;21), inversion du 16 et d'une translocation (15 ;17) seules ou associées à d'autres anomalies), défavorable (complexe avec au moins 5 anomalies chromosomiques, monosomie 5 ou 7, délétion 5q, et anomalies en 3q) et intermédiaire (caryotype normal, délétion 7q et toutes les autres anomalies non citées ci-dessus). Chez le sujet plus âgé, le

caryotype est aussi un facteur indépendant de survie globale et de réponse à la chimiothérapie intensive<sup>32</sup>. Dans une cohorte de 1065 patients d'âge médian de 66 ans (de 44 à 91 ans) du groupe britannique Medical Research Council, la cytogénétique est un facteur indépendant de survie globale et de réponse à la chimiothérapie d'induction<sup>32</sup>. Par contre, la présence d'un caryotype avec monosomie 5 ou 7, d'une délétion 5q et d'une anomalie en 3q dans cette étude représente un risque qui se rapproche du groupe de patients présentant un caryotype intermédiaire ou normal. Le groupe favorable est associé à une meilleure survie globale (34% à 5 ans), un meilleur taux de réponse complète (72%), un taux plus bas de rechute (56%) et de résistance au traitement (8%) tandis que la présence d'un caryotype complexe permet de prédire un pronostic très défavorable avec une moins bonne survie globale (2% à 5 ans), une réponse moindre à la chimiothérapie intensive (26% de réponse complète), un taux de rechute très important (91%), et une résistance au traitement (56% des cas)<sup>32</sup>.

D'autres études retrouvent que la présence d'un caryotype monosomique serait associée à un plus mauvais pronostic que le caryotype complexe. Le caryotype monosomique est alors défini par la présence d'au moins deux monosomies autosomiques distinctes ou bien la présence d'une monosomie autosomique seule associée avec une autre anomalie. L'analyse du pronostic de 1975 patients de 18 à 60 ans présentant une LAM traités par chimiothérapie d'induction<sup>33</sup> a permis de dégager le rôle pronostique important de la présence d'un caryotype monosomique avec une survie à 4 ans de 3% en cas de présence d'au moins 2 monosomies distinctes ou de 4% en cas de présence d'une monosomie associée à une autre anomalie. La présence d'un caryotype monosomique est associée à un plus mauvais pronostic au sein du groupe de patients de cytogénétique défavorable avec une survie à 4 ans de 3% contre 13% pour les patients avec caryotype défavorable sans caryotype monosomique ( $p < 0,01$ )<sup>34</sup>, et est associée à un plus faible taux de réponse complète à la chimiothérapie d'induction (18% contre 34%,  $p < 0,01$ )<sup>34</sup> ainsi qu'une moins bonne survie à 4 ans après allogreffe (25% contre 56% pour les patients sans caryotype monosomique,  $p < 0,0001$ )<sup>35</sup>.

## 2. Biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire permettent d'apporter des informations supplémentaires par rapport au caryotype par cytogénétique conventionnelle. Elles consistent en la recherche de mutations sur les oncogènes impliqués dans des voies de signalisation par RT-PCR. Elles concourent à l'individualisation d'entités clinico-biologiques distinctes. La

recherche de mutations récurrentes a ainsi permis d'individualiser des entités distinctes parmi les LAM à caryotype normal qui forment un groupe hétérogène de maladies. Des mutations somatiques acquises de nombreux gènes ont été identifiées, souvent dans les LAM à caryotype normal mais peuvent survenir aussi dans les LAM avec anomalies cytogénétiques<sup>36,37</sup>.

On distingue notamment :

- La mutation sur le gène NPM1 qui est la mutation la plus fréquente : NPM1 est un oncogène de classe 2 qui code pour la nucléophosmine, protéine navette entre le noyau et le cytoplasme. La mutation de ce gène survient dans 30% des LAM de l'adulte et 50% des LAM à caryotype normal. Elle entraîne une délocalisation de la protéine dans le cytoplasme. Elle est associée à un caryotype normal dans 85% des cas. Sa présence en l'absence de mutation FLT3-ITD confère un pronostic favorable à la LAM<sup>38</sup> avec une meilleure réponse à la chimiothérapie d'induction. Lorsque la mutation sur le gène NPM1 est associée à une mutation FLT3-ITD, le pronostic est mauvais, mais meilleur que celui associé à une mutation FLT3-ITD isolée. Mis à part la mutation FLT3-ITD, la mutation NPM1 est classiquement mutuellement exclusive des autres mutations associées aux LAM.
- La mutation sur le gène FLT3 survient dans 25 à 45% des LAM de l'adulte. Ce gène code pour un récepteur Fms-like tyrosine kinase de classe III impliqué dans la différenciation, la prolifération, la survie des cellules souches hématopoïétiques. Les anomalies les plus fréquentes sont une duplication en tandem interne (FLT3-ITD) dans le domaine juxta-membranaire ou une mutation ponctuelle sur le domaine tyrosine kinase, conduisant à l'activation de la tyrosine kinase FLT3 ce qui promeut la prolifération cellulaire. La duplication en tandem interne (FLT3-ITD) touche un tiers des LAM à caryotype normal et est associée à un caryotype péjoratif, tandis que la mutation ponctuelle qui touche 11 à 14% des LAM à caryotype normal n'a pas d'impact pronostique.
- La mutation sur le gène CEBPA (CCAAT enhancer binding protein) survient dans 15 % des LAM à caryotype normal. Ce gène code pour un facteur de transcription impliqué dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation des progéniteurs myéloïdes. Les mutations confèrent un pronostic favorable seulement en cas de mutation bi-allélique.

A part, les LA promyélocyaires sont diagnostiquées par la présence d'une translocation (15;17) (q22;q12) permettant le réarrangement des gènes PML-RARA et sont caractérisées par un traitement spécifique (acide tout-trans-rétinoïque ou ATRA) et un pronostic particulièrement favorable en cas de traitement adapté. Elles sont souvent exclues des études du fait de leur profil clinique et pronostique différent.

D'autres mutations peuvent être recherchées mais leur implication dans le pronostic de la maladie et le traitement n'est pas encore totalement définie pour toutes ces mutations : mutations sur le gène KIT, MLL, RAS, JAK 2, P53, WT1<sup>39</sup>.

### 3. Autres facteurs pronostiques liés à la maladie

Les marqueurs reflètent d'une importante masse tumorale sont également des facteurs de mauvais pronostic : présence d'un syndrome tumoral palpable (hépatosplénomégalie, hypertrophie gingivale...), d'une élévation des LDH, d'une hyperleucocytose. L'étude d'une cohorte de 375 patients présentant une LAM de novo traités par chimiothérapie d'induction retrouvait que l'hyperleucocytose avec un seuil de 30 000 leucocytes circulants par mm<sup>3</sup> était un facteur indépendant prédictif de décès à l'induction<sup>40</sup>.

D'autres facteurs liés à la maladie ont également une signification pronostique : le caractère secondaire à une myélodysplasie ou à un syndrome myéloprolifératif, ou secondaire à une thérapie (chimiothérapie ou radiothérapie) a un pronostic péjoratif par rapport aux LAM de novo.

La réponse initiale au traitement est l'un des facteurs pronostique essentiel des LAM.

#### b. Particularité des LAM du sujet âgé

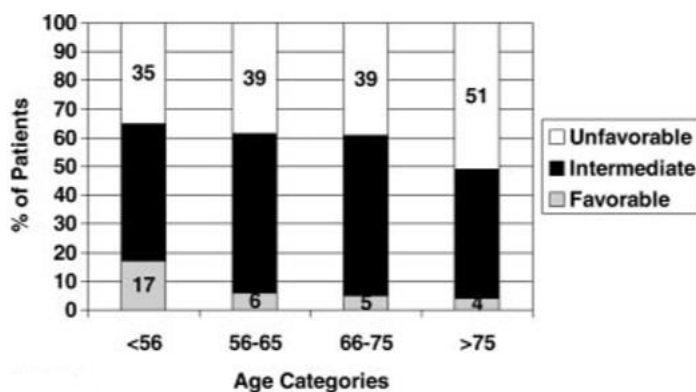
Les LAM des sujets âgés sont caractérisées par la fréquence accrue d'anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic (51% chez les plus de 75 ans contre 35% chez les moins de 56 ans)<sup>41</sup> et une moindre fréquence d'anomalies de bon pronostic (4% chez les plus de 75 ans vs 17% chez les moins de 56 ans)<sup>41</sup>. Il existe une fréquence accrue d'anomalies des chromosomes 5, 7 et 17 qui sont fréquemment associées aux LAM induites par les chimiothérapies et aux LAM secondaires aux SMD. Les LAM du sujet âgé sont également caractérisées par la fréquence plus importante d'une résistance à la chimiothérapie secondaire

à une surexpression du gène MDR1 (multidrug resistance) dans 71% des cas, codant pour la protéine d'efflux Pgp fonctionnelle dans 58% des cas<sup>42</sup> conférant une chimiorésistance aux anthracyclines et un taux de rémission complète moindre chez le sujet âgé (33% chez les plus de 75 ans contre 64% chez les moins de 56 ans)<sup>41</sup>. Cette surexpression du gène MDR1 concerne les LAM secondaires du sujet âgé mais aussi les LAM de novo, suggérant un mécanisme biologique commun des LAM du sujet âgé de novo ou secondaires, distinct du sujet jeune.

Les LAM du sujet âgé sont également caractérisées par une fréquence accrue de formes secondaires de LAM dans 40% des cas (secondaires à un SMD ou un SMP, ou induites par un traitement de chimiothérapie ou radiothérapie). Cependant, il existe également une atteinte fréquente des progéniteurs très immatures avec un aspect « trilineage MDS » dans 30% des LAM de novo du sujet âgé.

De plus du fait des caractéristiques des patients, il existe une tolérance moins bonne à la chimiothérapie intensive avec un décès au cours de l'induction de l'ordre de 20% dans les études cliniques du Medical Research Council (MRC) AML11 et 12<sup>32</sup> contre 8% chez les moins de 55 ans alors qu'il s'agit de patients inclus dans des essais cliniques et donc déjà sélectionnés. La toxicité ou la crainte de la toxicité des traitements entraînent une diminution de l'intensité des traitements, et une augmentation du taux de rechute conduisant à une moindre survie prolongée de l'ordre de 5 à 15% contre 35 à 45% chez le sujet jeune. Cependant il faut souligner qu'il s'agit d'études réalisées entre 1990 et 1998, et en raison de l'amélioration des soins de support, le taux de décès toxiques pourrait être actuellement de l'ordre de 10%.

**Figure 6 :** Profil des anomalies cytogénétiques en fonction de l'âge chez des patients inclus dans 5 études cliniques du groupe Southwest Oncology Group (SOG)<sup>41</sup>



## IV. Traitements des SMD et des LAM du sujet âgé

### 1) Les thérapeutiques

- a. Chimiothérapies intensives chez le sujet âgé : chimiothérapies d'induction, consolidation et intensification

Les chimiothérapies d'induction dans le traitement des LAM ont pour but d'induire une rémission complète contrairement à ce qui est observé avec les agents hypométhylants comme nous le verrons plus loin.

Chez le sujet de plus de 65 ans le traitement de référence des chimiothérapies intensives repose sur le traitement par cytarabine intraveineux (100-200 mg/m<sup>2</sup>/jour) pendant 7 jours en continu associé à une anthracycline pendant 3 jours (le plus souvent daunorubicine 45-90 mg/m<sup>2</sup>/jour) selon le schéma « 3+7 ». Ce traitement permet une réponse complète dans 35 à 55% chez le sujet âgé de plus de 60 ans mais est associé à un fort taux de toxicité et de rechutes. La chimiothérapie intensive est associée à une toxicité importante avec une mortalité précoce d'environ 29% dans les 8 semaines suivant l'induction dans une cohorte de 998 patients de plus de 65 ans mais atteint 39% chez les 75-80 ans et 54% chez les sujets de plus de 80 ans<sup>43</sup>.

Une étude s'est intéressée au pronostic des patients de plus de 70 ans traités par chimiothérapie intensive en étudiant rétrospectivement le pronostic de 446 patients  $\geq 70$  ans recevant une chimiothérapie d'induction de type 3+7 entre 1990 et 2008<sup>44</sup>. Les patients avaient une médiane d'âge de 74 ans (70-88 ans) dont 13% avaient un âge  $\geq 80$  ans, 54% avaient un caryotype défavorable, 42% avaient un indice de performance altéré  $\geq 2$ . En excluant les patients présentant un caryotype favorable, le taux de réponse complète était de 45%. Cette étude retrouve un pronostic péjoratif avec une survie médiane de 4,6 mois (IC95% : 3,9-6), une survie à un an de 28% et de 10% à 3 ans. La mortalité précoce est très élevée avec une mortalité de 26% dans les 4 semaines suivant l'induction et de 36% dans les 8 semaines<sup>44</sup>. Cette notion de mortalité précoce est intéressante et pourrait être le reflet d'une balance bénéfice-risque. Les facteurs indépendants prédictifs de décès précoce (survenant dans les 8 semaines suivant l'induction) sont l'âge  $\geq 80$  ans, un indice de performance  $\geq 2$ , un caryotype complexe ( $\geq 3$  anomalies) et une élévation de la créatininémie  $> 1,3$  mg/dL. Au total cette étude suggère que seulement un quart des patients de plus de 70 ans jugés éligibles pour



une chimiothérapie d'induction tirerait effectivement bénéfice de la chimiothérapie d'induction, avec une balance bénéfice-risque peu favorable (environ 30% de décès précoce pour une médiane de survie inférieure à un an). Enfin, il faut souligner que même si ces résultats sont décevants chez le sujet âgé, il s'agit de plus de sujets sélectionnés en bon état général avec moins de comorbidités et il est probable que dans la « vraie vie » ces résultats soient encore plus péjoratifs<sup>45</sup>. En pratique la chimiothérapie d'induction ne devrait pas être proposée chez les sujets âgés  $\geq 80$  ans ou avec un indice de performance  $\geq 2$ .

Le groupe coopératif allemand German Acute Myeloid Leukaemia Cooperative Group propose un score de prédiction de la réponse complète et de décès précoce basé sur des paramètres biologiques et cliniques simples chez le sujet de plus de 60 ans<sup>46</sup> : hémoglobine, plaquettes, LDH, fibrinogène, caractère de novo ou secondaire de la LAM, âge, température corporelle, et cytogénétique (2 scores différents en fonction de la connaissance ou non de la cytogénétique). Ce score pourrait permettre de prédire les chances de RC (12 à 91% en fonction du score total) et le risque de décès précoce (6 à 69%) ce qui pourrait guider la décision thérapeutique en fonction de la balance bénéfice-risque. Ce score pourrait être éventuellement utile mais ne prend pas du tout en compte les particularités du sujet âgé notamment les comorbidités, l'indice de performance...

De nombreuses combinaisons thérapeutiques alternatives (majoration des doses de daunorubicine ou d'aracytine, association d'un troisième cytotoxique comme l'étoposide ou la 6-thioguanine) ont été proposées, mais aucune n'a montré de supériorité en termes de RC, de survie sans progression et de survie globale par rapport au classique « 3 + 7 ». Dans les SMD de haut risque du sujet âgé, les résultats de la chimiothérapie intensive sont encore plus décevants, car le traitement a une forte toxicité, liée aux cytopénies plus prolongées (par rapport aux LAM de novo), et la durée de RC est très courte, en l'absence de traitement de consolidation intensif<sup>47</sup>.

Le pronostic du sujet âgé est aussi lié au haut risque de rechute après traitement d'induction. Un traitement de consolidation de la réponse permet de diminuer le risque de rechute après obtention d'une réponse complète : une chimiothérapie de consolidation (la même que celle utilisée lors de l'induction), d'intensification (cytarabine à forte dose) ou traitement d'entretien prolongé peuvent être proposés. Cependant il existe peu de données chez les patients de plus de 75 ans. En pratique chez le sujet âgé, en raison du risque accru de

toxicité cumulée, il est proposé un traitement d'entretien après la première cure de chimiothérapie d'induction.

Le seul traitement permettant une réponse prolongée des LAM de pronostic intermédiaire ou défavorable est un traitement de consolidation après rémission complète par allogreffe de moelle qui consiste à l'administration d'un conditionnement puis à l'injection de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur HLA compatible (donneur apparenté ou non apparenté, cellules de sang de cordon, donneur haplo-identique) permettant une réaction des cellules immunocompétentes du donneur contre la leucémie (effet « graft versus leukemia »). Les cellules immunocompétentes du donneur peuvent également se diriger contre les tissus de l'hôte (appareil digestif, peau, foie) conduisant à une maladie du greffon contre l'hôte (« graft versus host »). Cette procédure est grevée d'une lourde mortalité de 20 à 50% et d'une morbidité importante. L'utilisation d'un conditionnement non myéloablatif ou d'intensité réduite (RIC) pourrait permettre de proposer la greffe à des patients un peu plus âgés<sup>48,49</sup>. Cependant elle reste exceptionnellement réalisée après 70 ans. L'autogreffe de cellules souches périphériques après chimiothérapie intensive pourrait être une alternative mais semble être plus difficilement réalisable du fait de la difficulté à mobiliser les CSH chez les sujets âgés.

## b. Agents hypométhylants

### 1. Azacitidine dans les myélodysplasies de haut risque et les LAM pauci-blastiques (20-30% blastes médullaires) : étude AZA-001

Le traitement des SMD de haut risque (IPSS $\geq$ 1,5) et LAM avec blastes < 30% repose sur les agents hypométhylants qui sont souvent préférés chez le sujet âgé de plus de 75 ans aux chimiothérapies intensives en raison d'un rapport bénéfice-risque favorable. Le traitement par azacitidine, agent hypométhylant, a eu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les SMD de haut risque et les LAM pauci-blastiques (<30% de blastes dans la moelle) depuis le 17/12/2008<sup>50</sup> mais était accessible au préalable à travers l'Autorisation Temporaire d'utilisation (ATU) depuis 2007. Le schéma thérapeutique repose sur des injections sous-cutanées quotidiennes pendant 7 jours tous les 28 jours pour un minimum de 4 à 6 cycles en raison du délai de réponse habituel avec ce traitement qui sera poursuivi jusqu'à progression

de la maladie ou intolérance. Une augmentation de la survie d'environ 10 mois a été montrée dans l'étude AZA-001<sup>51</sup> chez les patients avec SMD de haut risque ou LAM pauci-blastiques, en comparaison à un groupe de patients recevant des soins conventionnels (comprenant soins de support seuls ou associés à la cytarabine à faible dose ou à la chimiothérapie intensive) avec une survie globale de 24,5 mois (écart interquartile, IQR : 9,9-non atteint NA) contre 15 mois (IQR : 5,2-24,1) ce qui permet de diminuer de 40% le risque de décès (HR=0,58 ; IC95% : 0,43-0,77 ; p=0,0001). La médiane d'âge était respectivement de 69 ans dans le groupe azacitidine (de 42 à 83 ans) et de 70 ans dans le groupe de référence (de 38 à 88 ans), les patients étaient en bon état général car seulement respectivement 7% et 6% des patients avaient un indice de performance ECOG égal à 2, le caryotype était défavorable pour 28% des patients, et l'étude a inclus respectivement 31% et 35% de LAM dans chaque groupe. Les patients étaient initialement assignés à un traitement conventionnel (aracytine faible dose, soins de support, ou chimiothérapie intensive) puis étaient randomisés dans le bras azacitidine ou dans le bras traitement conventionnel (décidé avant randomisation). Dans le bras azacitidine, les patients ont reçu une médiane de 9 cycles (IQR 4-15 cycles), et les patients dans le bras de référence ont reçu une médiane de 4,5 cycles (IQR 2-8) de cytarabine. Les analyses en sous-groupes retrouvent également un avantage à l'azacitidine dans tous les groupes cytogénétiques notamment celui de caryotype de mauvais pronostic<sup>49</sup>.

L'analyse en sous-groupe chez les 87 patients âgés de plus de 75 ans<sup>52</sup> a permis également de démontrer le bénéfice du traitement chez les sujets âgés. L'azacitidine permet de doubler la survie comparativement aux soins conventionnels (HR=0,48 ; IC95% : 0,26-0,89 ; p=0,0193), avec une survie à 24 mois de 55% dans le groupe azacitidine versus 15% dans le groupe de soins conventionnels.

L'analyse en sous-groupe des patients  $\geq 70$  ans atteints d'une LAM pauci-blastique<sup>53</sup> suggère également un avantage de survie de l'azacitidine comparativement au traitement de référence avec doublement de la survie (24,5 mois vs 16 mois dans le bras conventionnel, HR=0,47, IC95% : 0,28-0,79, p=0,005).

En revanche, il n'existait pas d'avantage de l'azacitidine si on compare la survie des patients éligibles pour recevoir une chimiothérapie intensive et qui recevaient l'azacitidine en comparaison à ceux ayant effectivement reçu la chimiothérapie intensive mais cette analyse en sous-groupe est faite sur de très faibles effectifs et donc il paraît difficile de conclure.

En terme de réponse, l'azacitidine permet une réponse globale de 29% vs 12% (p=0,0001) dont 17% de réponse complète (RC) vs 8% (p=0,015), 12% de réponse partielle (RP) vs 4%

( $p=0,0094$ ), et permet une amélioration des cytopénies dans 49% des cas vs 29% ( $p<0,0001$ ) (notamment amélioration significative de l'anémie dans 40% des cas et de la thrombopénie dans 33% des cas), avec l'obtention de la dépendance transfusionnelle chez 45% des patients initialement dépendants des transfusions<sup>51</sup> ce qui paraît intéressant chez le sujet âgé quand on sait que l'anémie a un impact péjoratif sur la qualité de vie. De plus, une étude portant sur 191 patients recevant soit de l'azacitidine soit soins de support<sup>54</sup> a montré une amélioration significative de la qualité de vie notamment de la fatigue dans le bras azacitidine ( $p=0,001$ ).

L'obtention de la réponse à l'azacitidine est associée à l'amélioration de la survie<sup>55</sup> mais de façon intéressante les patients n'obtenant qu'une amélioration significative des cytopénies (réponse hématologique : HI) sans obtention d'une réponse médullaire partielle ou complète ont également une réduction du risque de décès de 93% comparativement aux patients avec réponse hématologique (HI) traités par soins conventionnels. Obtenir une réponse (RP, RC, HI) chez les patients traités par azacitidine réduit le risque de décès de 95% comparativement aux patients obtenant une réponse par les soins conventionnels ( $p=0,006$ ) ce qui suggère que la réponse à l'azacitidine est qualitativement différente de celle obtenue par la cytarabine faible dose ou par la chimiothérapie intensive. Les patients maintenant une maladie stable sans réponse hématologique présentent également un gain de survie avec une réduction de 91% du risque de décès mais sans avantage en faveur de l'azacitidine par rapport aux soins conventionnels mais par contre les patients traités par azacitidine maintenant une réponse stable présentaient un moins bon profil pronostique initial.

La tolérance dans cette étude AZA001 est satisfaisante puisque seulement 5% des patients ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables hématologiques mais il faut souligner que l'étude avait inclus une majorité de patients en bon état général OMS 0 ou 1.

## 2. Azacitidine dans les LAM avec blastes >30%

Chez le sujet âgé ne pouvant recevoir une chimiothérapie intensive, les agents hypométhylants sont fréquemment utilisés hors AMM dans les LAM.

Plusieurs études rétrospectives et des études de phase 2 ont étudié l'efficacité de l'azacitidine dans les LAM avec blastes >30% chez des patients non éligibles à un traitement par chimiothérapie intensive<sup>56,57</sup>.

L'étude de Al-Ali 2012<sup>56</sup>, étude de phase I/II évaluant l'efficacité et la tolérance de l'azacitidine (schéma 5 jours tous les 28 jours) dans les LAM, retrouve une survie globale de

7,7 mois en première ligne de traitement et de 2,9 mois chez des patients réfractaires ou en rechute avec une réponse globale respectivement de 50% et 10%. De façon intéressante la réponse au traitement quelle qu'elle soit, était associée à la survie. Dans cette étude les patients avec une réponse stable sans amélioration des cytopénies (SD sans HI) avaient une survie globale de l'ordre de 10 mois.

Dans une étude rétrospective ayant inclus 155 patients atteints de LAM issus du registre australien<sup>58</sup>, l'amélioration hématologique périphérique (HI), quelle que soit la réponse médullaire, permettait l'amélioration de la survie globale comparativement aux patients sans réponse hématologique (18,9 mois vs 6 mois,  $p < 0,001$ ). Cette étude rétrospective avait inclus des patients âgés en moyenne de 73 ans (33 à 91 ans), dont 45% avaient  $\geq 75$  ans, 18% avaient plus de 3 comorbidités, 16,8% avaient un caryotype de mauvais pronostic, 63,2% avaient une LAM  $> 30\%$  de blastes, 21,3% avaient une hyperleucocytose  $> 10\,000/\text{mm}^3$  et 40,6% des patients recevaient l'azacitidine en première ligne de traitement. La survie globale à partir de l'initiation du traitement par azacitidine était de 9,8 mois (IC95% : 8,6-10,9). A noter que la présence de blastes médullaires  $> 30\%$  n'avait pas d'impact sur la survie globale, ainsi que la présence  $> 3$  comorbidités ou l'âge. Par contre l'indice de performance ECOG  $\geq 2$ , ainsi que la présence de blastes périphériques avaient un impact sur la survie.

Une étude rétrospective multicentrique française récente a analysé le pronostic de 149 patients présentant une LAM, jugés inéligibles pour une chimiothérapie intensive et traités en première ligne par azacitidine<sup>59</sup>. Les patients avaient une médiane d'âge de 74 ans (31-91 ans), 24% avaient un indice de performance  $\geq 2$ , 58% avaient une LAM avec  $\geq 30\%$  de blastes médullaires, et 60 patients avaient un caryotype défavorable. A noter que seulement 51 patients avaient une LAM de novo, et que 55 patients avaient une LAM post-SMD, 13 LAM post-SMP, et 30 patients avaient une LAM induite. Les patients avaient reçu une médiane de 5 cycles (1-31 cycles). La réponse (RC, RCI, RP) était observée chez 33% des patients, la survie médiane était de 9,4 mois, le taux de survie à 2 ans était seulement de 17%. Cependant les patients présentaient un profil plutôt défavorable avec la présence de LAM induites (alors qu'elles avaient été exclues de l'étude AZA 001), et un taux élevé de cytogénétique défavorable.

Etant données l'hétérogénéité des profils des patients âgés, ainsi que l'hétérogénéité biologique des LAM, des études prospectives sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'azacitidine dans le traitement des LAM.

Une étude de phase 2 récemment publiée<sup>60</sup>, a évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement par azacitidine pendant 7 jours associée au gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m<sup>2</sup> à J8 en traitement d'induction des LAM du sujet âgé suivi d'un traitement de consolidation par azacitidine. Les résultats sont prometteurs avec une survie globale médiane de 11 mois et un taux de rémission complète de 35-44%.

L'étude AZA-AML-001<sup>61</sup> actuellement en cours est une étude de phase 3 randomisée multicentrique ouverte évaluant l'intérêt de l'azacitidine en traitement des LAM non hyperleucocytaires avec des blastes >30% chez les patients de plus de 65 ans (schéma classique de 7 jours tous les 28 jours) comparativement aux soins conventionnels. Ceux-ci comprenaient meilleurs soins de support, seuls, ou associés à la cytarabine sous-cutanée de faible dose (40mg/jour pendant 10 jours tous les 28 jours), ou à une chimiothérapie intensive à base de cytarabine intra-veineux associé à une anthracycline selon le schéma 7+3. Cette étude devrait inclure 480 patients et le critère de jugement principal est la survie globale. Les critères de jugement secondaires sont la réponse avec le taux de rémission, la survie sans récurrence, la tolérance, et de façon intéressante chez le sujet âgé la qualité de vie. Les résultats de cette étude sont attendus et s'ils sont favorables permettront d'élargir l'AMM de l'azacitidine aux LAM >30%.

### 3. Décitabine dans les MDS et LAM pauci-blastiques

L'étude de phase 3 évaluant l'intérêt de la décitabine à faible dose (15mg/m<sup>2</sup> x3/jour pendant 3 jours toutes les 6 semaines) chez des patients âgés de plus de 60 ans atteints de MDS de haut risque ou LAM pauci-blastiques (20-30% blastes)<sup>62</sup> n'a pas permis de démontrer d'amélioration significative de la survie dans le bras décitabine comparativement aux soins de support. Cette étude avait inclus une majorité de caryotype de mauvais pronostic (53% des patients), 32% de LAM, près d'un quart des patients avaient ≥75 ans, et les patients avaient reçus une médiane de 4 cycles (correspondant à 6 mois de traitement). Ces résultats pourraient s'expliquer par le schéma choisi et le faible nombre de cycles reçus.

#### 4. Décitabine dans les LAM<sup>63,64</sup>

L'étude prospective contrôlée randomisée ouverte DACO 016 a évalué l'efficacité de la décitabine (20mg/m<sup>2</sup>/jour en intraveineux pendant 5 jours tous les 28 jours) comparativement à un traitement au choix comprenant soit cytarabine à faible dose (20mg/m<sup>2</sup>/jour en sous-cutanée pendant 10 jours tous les 28 jours) soit soins de support chez 485 patients atteints de LAM de novo ou secondaire (blastes médullaires  $\geq 20\%$ ), non hyperleucocytaire (leucocytes  $\leq 40\,000/\text{mm}^3$ ) de pronostic intermédiaire ou péjoratif, non éligibles pour un traitement par chimiothérapie intensive<sup>64</sup>. Les patients inclus avaient un âge médian de 73 ans (64 à 91 ans), 35% des patients avaient une LAM secondaire, 36% un caryotype de mauvais pronostic et 24% un indice de performance altéré à 2. Dans le groupe de patients recevant un traitement au choix, seulement 28 patients ont été traités par soins de supports et 215 patients ont été traités par cytarabine. Les patients ont reçu une médiane de seulement 4 cycles de décitabine mais un quart des patients ont reçus au moins 9 cycles, et les patients traités par cytarabine ont reçus une médiane de 2 cycles. L'analyse d'efficacité primaire pré-planifiée réalisée alors que 396 décès étaient survenus (81,6%) retrouve une tendance à une amélioration de la survie globale sans que celle-ci n'atteigne une significativité statistique (HR=0,85 ; IC95% 0,69-1,04 ; p=0,108) avec une survie globale de 7,7 mois (IC95% : 6,2-9,2) pour le groupe décitabine contre 5 mois (IC95% : 4,3-6,3) pour le groupe traitement de choix (cytarabine faible dose et soins de support). L'analyse ad hoc non planifiée réalisée un an plus tard avec 446 décès (92%) retrouve les mêmes survies globales mais avec une différence statistiquement significative (HR=0,82 ; IC95% : 0,68-0,99 ; p=0,037). A noter que l'analyse en sous-groupe des patients avec LAM pauci-blastique (blastes médullaires 20-30%) n'a pas permis de retrouver de différence en survie globale entre la décitabine et la cytarabine faible dose.

Par contre en analyse en sous-groupe, les patients de plus de 75 ans, les patients avec un plus mauvais état général (IP à 2), les LAM  $>30\%$  de blastes, les patients avec caryotype intermédiaire semblent tirer bénéfice du traitement par décitabine comparativement au traitement de choix avec des différences significatives en analyse en sous-groupe de la survie.

Cette étude, malgré des faiblesses sur le plan méthodologique (taux de réponse plus faible qu'habituellement attendu dans le groupe cytarabine, variation inexplicable de l'efficacité en

fonction du secteur géographique) a permis l'obtention de l'AMM de la décitabine en Europe pour les patients  $\geq 65$  ans présentant une LAM de novo ou secondaire, non éligibles à une chimiothérapie d'induction<sup>65</sup> en raison de l'absence d'options thérapeutiques satisfaisantes dans cette situation.

- c. Autres chimiothérapies : chimiothérapies « palliatives » à visée cytoréductrices, hydroxyurée et cytarabine à faible dose

L'alternative thérapeutique qui peut être proposée aux patients en mauvais état général et vulnérables jugés non candidats pour la chimiothérapie intensive est un traitement palliatif. Le traitement palliatif comprend des soins de support et une chimiothérapie palliative cytoréductrice (généralement hydroxyurée ou cytarabine à faible dose) en cas de progression tumorale hyperleucocytaire de la maladie. La médiane de survie est de moins de 6 mois. Une étude randomisée a comparé un traitement par chimiothérapie intensive versus les soins palliatifs (pouvant comprendre une chimiothérapie palliative cytoréductrice par hydroxyurée ou cytarabine faible dose) chez 60 patients de plus de 65 ans présentant une LAM<sup>66</sup>, montrant une survie médiane de 21 semaines dans le bras chimiothérapie intensive versus 11 semaines dans le bras palliatif ( $p=0,015$ ), sans différence dans la durée d'hospitalisation, pouvant suggérer l'intérêt de la chimiothérapie intensive chez le sujet âgé, et démontrant l'évolutivité particulièrement défavorable de la LAM en l'absence de traitement curatif. Cependant devant le faible nombre de patients inclus, le nombre limité de patients de plus de 75 ans inclus, il paraît difficile de conclure.

Il est finalement probablement peu licite de comparer la survie entre les patients bénéficiant de chimiothérapies intensives à ceux traités par chimiothérapie « palliative » dans les études puisque ces deux traitements s'adressent probablement à deux populations de patients différentes, l'une relevant d'une stratégie intensive, l'autre jugée inéligible pour un traitement intensif.

Un traitement par faibles doses de cytarabine en injections sous-cutanées (10-20 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 10 jours-3 semaines) peut être proposé. Une étude britannique a comparé un traitement par cytarabine à faible dose à un traitement par hydroxyurée chez 217 patients atteints de LAM ou de SMD de haut risque jugés inéligibles pour la chimiothérapie intensive<sup>67</sup>. Cette étude concluait à la supériorité de la cytarabine à faible dose en terme de RC



(18 % versus 1 %, OR=0,15, IC95% : 0,06-0,37, p=0,00006) et de survie à 1 an (25 % versus 5 % de survie, OR=0,6, IC95% : 0,44-0,81, p=0,0009), le taux de réponse étant très faible en cas d'anomalies cytogénétiques défavorables. La toxicité ou les besoins transfusionnels étaient comparables.

## 2) Soins de support

Les soins de support sont essentiels pour la prise en charge des sujets âgés<sup>29</sup>, chez qui le souci de la qualité de vie doit primer. Ils doivent bénéficier d'un support transfusionnel attentif. Le seuil transfusionnel en globules rouges recommandé est  $\leq 8$ g/dl mais ce seuil peut être plus élevé en fonction du patient si le patient est symptomatique ou présente des comorbidités (cardiaques, respiratoires...). La correction de l'anémie permet une amélioration de la qualité de vie des patients<sup>68</sup>. La transfusion prophylactique de plaquettes pour un seuil de thrombopénie  $< 10\,000/\text{mm}^3$  semblerait diminuer le nombre d'épisodes hémorragiques chez des patients traités par chimiothérapie aplasante<sup>69</sup>, ce qui a probablement permis l'amélioration de la survie chez les patients traités par chimiothérapie intensive. Dans les SMD ou LAM avec thrombopénie chronique sévère, la transfusion répétée de plaquettes induit souvent une allo-immunisation diminuant fortement le rendement de la transfusion plaquettaire. Dans ce cas, la transfusion seulement en cas de signes hémorragiques pourrait être licite. Il n'existe pas à ce jour de données solides permettant de recommander l'utilisation des agonistes de la thrombopoïétine (eltrombopag, romiplostin) en traitement des thrombopénies sévères chez les patients atteints de LAM ou SMD de haut risque.

Les mesures prophylactiques anti-infectieuses comme le lavage des mains, la recherche et le traitement de foyers dentaires, la réalisation de bains de bouche restent essentielles chez les patients neutropéniques. Un traitement préventif antifongique pourrait être proposé chez les patients traités par chimiothérapie aplasante, une antibioprofylaxie peut également se discuter.

L'adjonction de facteurs de croissance (G-CSF) à une chimiothérapie d'induction standard de la LAM du sujet âgé permet une diminution de la durée de la neutropénie. Ceux-ci sont largement utilisés notamment en cas de chimiothérapie intensive. Un traitement de prophylaxie secondaire peut se discuter chez les patients ayant présenté des infections sévères.

Le traitement antibiotique à large spectre adapté à l'écologie locale doit être débuté sans retard chez les patients neutropéniques fébriles.

Enfin, les soins de support agissant sur les effets indésirables ou les conséquences des traitements ou de la maladie sont essentiels : prévention du syndrome de lyse, collyres de corticoïdes pour les patients traités par cytarabine, traitement anti-émétique, prévention de la constipation, support nutritionnel, prise en charge antalgique.

### 3) Synthèse et choix thérapeutiques

La stratégie thérapeutique est non seulement guidée par la cytogénétique mais aussi par les caractéristiques du patient.

Le traitement de référence des SMD de haut risque (IPSS $\geq$ 1,5) chez le sujet âgé est l'azacitidine en raison d'un rapport bénéfice-risque favorable par rapport aux soins conventionnels.

La plupart des patients de plus de 75 ans présentant une LAM ne peuvent bénéficier de la chimiothérapie intensive qui a un rapport bénéfice-risque défavorable avec une proportion importante de décès toxiques. Elle ne devrait pas être proposée aux patients  $\geq$  80 ans, ayant un mauvais état général avec un indice de performance  $\geq$  2, ayant une infection non contrôlée au diagnostic et aux patients avec cytogénétique défavorable où le bénéfice du traitement intensif est moindre (taux de RC de moins de 30% chez les patients avec caryotype défavorable ou monosomique)<sup>44,70</sup>. Une étude rétrospective<sup>71</sup> portant sur 671 patients atteints de LAM (114 patients traités par hypométhylants et 557 par chimiothérapie intensive) suggère que les agents hypométhylants permettent une survie médiane comparable de l'ordre de 6,5 mois et pourraient être intéressants chez les patients âgés atteints de LAM.

L'hyperméthylation est souvent associée à un pronostic plus défavorable. Les agents hypométhylants ont démontré un effet intéressant chez les patients avec un caryotype défavorable, ce qui encourage à traiter les patients âgés avec cytogénétique défavorable par agents hypométhylants. Une étude rétrospective<sup>72</sup> suggère que les agents hypométhylants pourraient être supérieurs à la chimiothérapie intensive dans les LAM et les SMD avec anomalies du chromosome 5 et/ou 7

L'allogreffe de moelle, seul traitement permettant une rémission prolongée de ces affections, n'est qu'exceptionnellement proposée après 70 ans.

En résumé, l'azacitidine est le traitement de référence des SMD de haut risque du sujet âgé et est de plus en plus proposé dans le traitement des LAM du sujet âgé, notamment en cas de cytogénétique défavorable où le bénéfice de la chimiothérapie intensive est faible. Il paraît licite de proposer aux patients présentant une LAM non éligibles à un traitement intensif de participer à des protocoles d'innovation thérapeutique. Quoi qu'il en soit, le choix du patient et la qualité de vie demeurent primordiaux.

#### 4) Critères de réponse

##### a. Dans les SMD

Les critères de réponse chez les patients traités pour un SMD sont donnés par les critères de l'International Working Group (IWG) 2006<sup>73</sup>. On distingue la réponse médullaire et la réponse hématologique.

**Tableau 13** : Critères de Réponse selon l'IWG 2006<sup>73</sup>

Catégorie	Critères de réponse (de durée minimale $\geq$ 4 semaines)
Rémission complète RC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MO</b> : <math>\leq</math> 5% myéloblastes + maturation normale de toutes les lignées</li> <li>• Dysplasie persistante</li> <li>• <b>Sang</b> : Hb <math>\geq</math> 11 g/dl + Plq <math>\geq</math> 100 G/l + PNN <math>\geq</math> 1,0 G/l + Blastes 0%</li> </ul>
Rémission partielle RP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les critères de RC si anormal avant traitement <i>sauf</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diminution de blastes MO <math>\geq</math> 50%</li> <li>○ par rapport au prétraitement mais persistante à <math>&gt;</math>5%</li> <li>○ Cellularité + morphologie non pertinentes</li> </ul> </li> </ul>
RC médullaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MO</b> : <math>\leq</math> 5% myéloblastes + Diminution de <math>\geq</math>50%/ prétraitement</li> <li>• <b>Sang</b> : amélioration hématologique facultative (à préciser)</li> </ul>
Maladie stable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Echec d'obtention d'une RP</li> <li>• Pas d'évidence de progression de la maladie sur <math>&gt;</math>8 semaines</li> </ul>
Echec	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Décès lors du traitement</li> <li>• Ou progression de la maladie</li> </ul>
Rechute après RC ou RP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au moins 1 des paramètres parmi : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ % de blastes MO identique à celui obtenu avant traitement</li> <li>○ Chute de <math>\geq</math> 50% du taux de Plq ou de PNN</li> <li>○ par rapport à ceux optimaux obtenus lors de la phase de rémission/réponse</li> </ul> </li> <li>• Réduction de la [Hb] <math>\geq</math> 1,5 g/dl ou dépendance transfusionnelle</li> </ul>
Réponse cytogénétique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complète : disparition de l'anomalie chromosomique sans apparition de nouvelles</li> <li>• Partielle : réduction <math>\geq</math>50% de la densité de l'anomalie chromosomique</li> </ul>

<p>Progression de la maladie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt;5% blastes : accroissement <math>\geq 50\%</math> mais en restant &gt;5% blastes</li> <li>○ 5%-10% blastes : accroissement <math>\geq 50\%</math> en passant à &gt;10% blastes</li> <li>○ 1%-20% blastes : accroissement <math>\geq 50\%</math> en passant à &gt;20% blastes</li> <li>○ 20%-30% blastes : accroissement <math>\geq 50\%</math> en passant à &gt;30% blastes</li> </ul> </li> <li>• Un des paramètres suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ de <math>\geq 50\%</math> du taux de Plq ou de PNN</li> <li>○ par rapport à ceux optimaux obtenus lors de la phase de rémission/réponse</li> <li>○ Diminution de [Hb] de <math>\geq 2</math> g/dl</li> <li>○ Dépendance transfusionnelle</li> </ul> </li> </ul>
<p>Réponse hématologique érythroïde (évaluable si Hb&lt;11g/dl avant traitement)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation de l'Hb <math>\geq 1,5</math>g/dl</li> <li>• Réduction pertinente du nombre de culots transfusés (d'au moins 4 CGA/ 8 semaines par rapport au pré-traitement)</li> </ul>
<p>Réponse hématologique plaquettaire (évaluable si Plq&lt;100 000/mm<sup>3</sup> avant traitement)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation du chiffre plaquettaire d'au moins 30 000/mm<sup>3</sup> si Plaquettes initiales &gt;20 000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Si plaquettes initiales &lt; 20 000/mm<sup>3</sup> : chiffre de plaquettes au-dessus de 20 000/mm<sup>3</sup>, correspondant à une augmentation d'au moins 100%</li> </ul>
<p>Réponse hématologique granulocytaire (évaluable si PNN&lt;1000/mm<sup>3</sup>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation d'au moins 100% du chiffre des PNN et d'au moins 500/mm<sup>3</sup> en valeur absolue</li> </ul>
<p>Progression hématologique au cours du traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution d'au moins 50% de la réponse maximale du taux de PNN ou de Plaquettes</li> <li>• Diminution du taux d'hémoglobine d'au moins 1,5g/dl</li> <li>• Dépendance transfusionnelle</li> </ul>

b. Dans les LAM

Les critères de réponse pour les LAM traitées par chimiothérapie intensive sont donnés par le tableau suivant<sup>74,29</sup>

**Tableau 14** : critères de réponses pour les LAM<sup>74</sup>

Catégorie	Critères de réponse
Réponse complète (RC)	Blastes médullaires <5%, absence de corps d'Auer, absence de maladie extra-médullaire ET PNN >1000/mm <sup>3</sup> , Plq>100 000/mm <sup>3</sup> , indépendance transfusionnelle
RC avec récupération hématologique incomplète (RCI)	Tous les critères de RC sauf PNN<1000/mm <sup>3</sup> , Plq<100 000/mm <sup>3</sup>
Réponse partielle (RP)	Diminution du % de blastes de 5 à 25% et d'au moins 50%
RC cytogénétique	Normalisation du caryotype en cas de caryotype anormal initial
Maladie résistante	Impossibilité d'atteindre une RC ou RCI, chez les patients en vie au moins après 7 jours suivant le traitement avec des signes de persistance de cellules leucémiques
Décès en aplasie	Décès survenant au moins après 7 jours après le début du traitement dans un contexte de cytopénie, ou décès survenant dans les 7 jours avec moelle aplasique/hypoplasique sans signes évidents de cellules leucémiques persistantes
Décès de cause indéterminée	Décès survenant dans les 7 jours suivant le traitement ou après 7 jours en l'absence de blastes périphériques sans preuve médullaire
Rechute	Blastes médullaires ≥5% ou réapparition de blastes en périphérie, ou apparition d'une maladie extra-médullaire

## 5) Facteurs prédictifs de survie et de réponse chez les sujets traités

Itzykson et al ont étudié à travers les 42 centres participant au Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM), les facteurs pronostiques associés à la survie globale d'une part et à la réponse au traitement d'autre part chez 282 patients d'âge médian 71 ans (20-89 ans) traités par azacitidine pour un SMD de haut risque ou une LAM pauci-blastique<sup>75</sup>. Cent cinquante-trois patients (54%) avaient un score IPSS Intermédiaire-2, et 122 patients (43%) avaient un score IPSS de Haut risque (7 patients avaient un score indéterminé mais au moins supérieur à Intermédiaire-2), 88 patients (31%) avaient un caryotype favorable, 46 (17%) intermédiaire et 133 patients (47%) avaient un caryotype défavorable. Les patients présentant une LAM avec >30% blastes ou une LMMC avaient été exclus. Les patients avaient reçu une médiane de 6 cycles de traitement (1-52 cycles). L'âge médian était de 71 ans (20 à 89 ans), 217 patients (77%) étaient en bon état général avec un IP <2. La survie médiane était de 13,5 mois, 122 patients (43%) étaient considérés répondeurs au traitement. Après analyse multivariée, l'indice de performance  $\geq 2$  (HR=2, IC95% : 1,4-2,9 ; p<0,0001), la présence de blastes circulants dans le sang (HR=2, IC95% : 1,5-2,7 ; p<0,0001), la dépendance transfusionnelle  $\geq 4$  culots globulaires en 8 semaines (HR=1,9, IC95% : 1,4-2,6 ; p<0,0001), un caryotype intermédiaire ou défavorable (HR=1,4 [0,8-2,3] et HR=3 [2-4,3] ; p<0,0001) étaient des facteurs prédictifs péjoratifs indépendants de survie globale. L'impact de l'âge supérieur ou inférieur à 70 ans n'était pas significatif (p=0,38). Par contre l'impact des comorbidités sur la survie n'a pas été étudié dans cette étude.

Les facteurs indépendants prédictifs de réponse à l'azacitidine étaient des facteurs caractéristiques de la maladie et non du patient : l'impact de l'âge et de l'indice de performance n'avaient pas d'impact sur la réponse au traitement. Les facteurs prédictifs indépendants de moins bonne réponse à l'azacitidine étaient un traitement précédent par faibles doses d'aracytine (OR=0,26, IC95% : 0,1-0,71 ; p=0,009), des blastes médullaires >15% (OR=0,44, IC95% : 0,26-0,77 ; p=0,004) et un caryotype anormal (OR=0,4, IC95% : 0,2-0,7 ; p=0,03).

Dans une étude rétrospective portant sur 671 patients  $\geq 65$  ans atteints de LAM traités par agents hypométhylants ou chimiothérapie intensive<sup>71</sup>, les facteurs prédictifs indépendants péjoratifs associés à une moindre survie globale étaient l'âge  $\geq 70$  ans (HR=1,289 ; IC95% : 1,082-1,53 ; p=0,004), la présence d'un caryotype défavorable (HR=1,866 ; IC95% :

1,566-2,224 ;  $p < 0,001$ ), un indice de performance  $> 2$  (HR=2,095 ; IC95% :1,428-3,073 ;  $p < 0,001$ ), une élévation de la créatininémie  $\geq 1,5$  mg/dl (HR=1,64 ; IC95% :1,286-2,0 ;  $p < 0,001$ ), le pourcentage de blastes périphériques circulants  $> 13\%$  (HR=0,651 ; IC95% : 0,544-0,779 ; si blastes  $\leq 13\%$ ,  $p < 0,001$ ). Le type de traitement réalisé n'avait pas d'impact dans cette analyse rétrospective.

L'analyse de la survie de 2483 patients  $\geq 60$  ans présentant une LAM et traités dans le cadre de deux essais thérapeutiques anglais du Medical Research Council (MRC) testant l'intérêt d'une chimiothérapie intensive versus stratégie non intensive<sup>76</sup>, a permis de dégager un score pronostique basé sur les facteurs prédictifs péjoratifs de survie : cytogénétique, taux de leucocytes dans le sang, indice de performance, âge et type de LAM (de novo/secondaire).

Dans l'étude rétrospective récente multicentrique française ayant analysé l'intérêt de l'azacitidine dans le traitement de 149 patients présentant une LAM<sup>59</sup>, les facteurs prédictifs indépendants de moins bonne survie globale étaient le caryotype défavorable (HR=2,69 ; IC95% : 1,69-4,29 ;  $p < 0,001$ ), l'hyperleucocytose  $> 15\ 000/\text{mm}^3$  (HR=2,38 ; IC95% : 1,45-3,91 ;  $p = 0,001$ ), et un mauvais état général (IP $\geq 2$ ) (HR=2,01 ; IC95% : 1,22-3,21 ;  $p = 0,006$ ). L'âge et le pourcentage de blastes médullaires n'avaient pas d'impact sur la survie en analyse multivariée. A noter que dans cette étude la présence d'une amélioration des cytopénies (HI) chez les patients stables n'était pas associée à un gain de survie. Le seul facteur prédictif de moins bonne réponse était le caryotype défavorable (OR=0,27 ; IC95% : 0,1-0,71 ;  $p = 0,008$ ).

Cependant tous ces scores pronostiques ne prennent pas en compte les particularités du sujet âgé notamment l'impact des comorbidités sur le pronostic des patients traités.

## Deuxième partie : Comorbidités et cancer

Dans la première partie de cet exposé, nous avons donc vu l'enjeu que représentent les myélodysplasies de haut risque et les leucémies aiguës myéloblastiques du sujet âgé en raison de leur fréquence dans cette population, du pronostic particulièrement péjoratif, et des options thérapeutiques limitées. Nous avons également vu les caractéristiques de la maladie qui influencent le pronostic. Cependant tous les scores prédictifs précédemment présentés ne prennent pas en compte les particularités du sujet âgé. En effet la population âgée est caractérisée par une grande hétérogénéité, liée en partie à l'existence de comorbidités, de syndromes gériatriques et de la fragilité<sup>77,78,79</sup>. Ces caractéristiques sont appréhendées par l'évaluation gériatrique standardisée qui représente une évaluation multidimensionnelle et multidisciplinaire globale du sujet âgé<sup>80</sup>. Elle permet de mieux cerner le profil des patients âgés<sup>81,82</sup> à l'aide d'une évaluation clinique et de l'utilisation d'échelles gériatriques validées dans le domaine de la cognition<sup>83</sup>, de la nutrition<sup>84</sup>, de l'autonomie<sup>85,86</sup> et des performances fonctionnelles<sup>87,88,89</sup>. Tous ces éléments vont probablement participer à la tolérance des traitements<sup>90,91,92</sup> et influencer le pronostic<sup>93,94,95</sup>. Cependant nous nous intéresserons ici plus particulièrement à l'influence des comorbidités sur le pronostic. Ces comorbidités sont définies par la présence de pathologies pré-existantes non liées au cancer étudié, et qui peuvent influencer de manière compétitive son pronostic.

### I. Généralités

#### 1) Prévalence des comorbidités chez le sujet âgé atteint de cancer

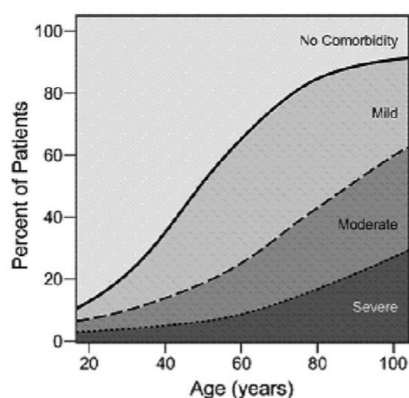
Les sujets âgés sont caractérisés par la fréquence accrue de comorbidités. Le nombre de pathologies augmente en effet avec l'âge et dans la série gériatrique de Fried, 80% des patients ont au moins une pathologie chronique<sup>96</sup>. Les patients âgés de plus de 70 ans atteints de cancer font face également à 3 comorbidités en moyenne<sup>97</sup>.

Une étude observationnelle à grande échelle a été réalisée aux Etats-Unis<sup>98</sup> afin d'étudier la prévalence des comorbidités chez des patients nouvellement diagnostiqués et traités pour cancer entre 1998 et 2003. Cette étude a inclus 27 506 patients de 18 à 102 ans



dont 47% (13 029 patients) étaient âgés de 65 ans et plus. Les comorbidités ont été évaluées à l'aide d'une échelle de comorbidité ACE-27 (Adult comorbidity evaluation)<sup>99,100</sup> qui identifie plusieurs comorbidités qui sont cotées en fonction de la sévérité de l'atteinte (faible, modérée ou sévère), et le score est ensuite additionné. Dans cette étude de cohorte, 2898 patients (11%) avaient un score total de comorbidité sévère. Le score total de comorbidité augmente avec l'âge, ainsi que le nombre moyen de comorbidités par patient. Les comorbidités modérées et sévères sont aussi plus fréquentes chez le sujet âgé par rapport au sujet plus jeune (Figure 6). Dans cette étude de cohorte, l'hypertension artérielle était la comorbidité la plus fréquente touchant 46,4% des patients  $\geq 74$  ans. Les patients âgés de 74 ans et plus présentaient également fréquemment un antécédent de tumeur solide autre que la maladie-index (20,2%), une maladie respiratoire (16,9%), un diabète (15,1%), un antécédent d'infarctus du myocarde (10,6%), une coronaropathie (17,8%), un antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) (7,9%). Ils présentaient une démence diagnostiquée dans seulement 4,2%, mais ce pourcentage pourrait être sous-évalué. En revanche, l'insuffisance cardiaque touchait 7,7% des patients  $\geq 74$  ans, et la maladie rénale 2,7% des patients  $\geq 74$  ans.

**Figure 7 :** Prévalence des comorbidités chez des sujets traités pour cancer entre 1998 et 2003 en fonction de l'âge<sup>98</sup>



Le profil des comorbidités diffère en fonction de la localisation tumorale, avec par exemple une plus grande prévalence de pathologies pulmonaires sous-jacentes et cardiovasculaires chez les patients atteints d'un cancer du poumon ou ORL, ce qui a été souligné dans d'autres études<sup>101,100</sup>. Cette différence dans le profil des comorbidités s'explique en effet par le fait que certaines comorbidités partagent des facteurs de risque communs avec certains cancers : comme le tabac qui est un facteur de risque de maladies cardio-vasculaires et respiratoires et un facteur de risque de cancers ORL, pulmonaire, vésical.... De plus, certaines

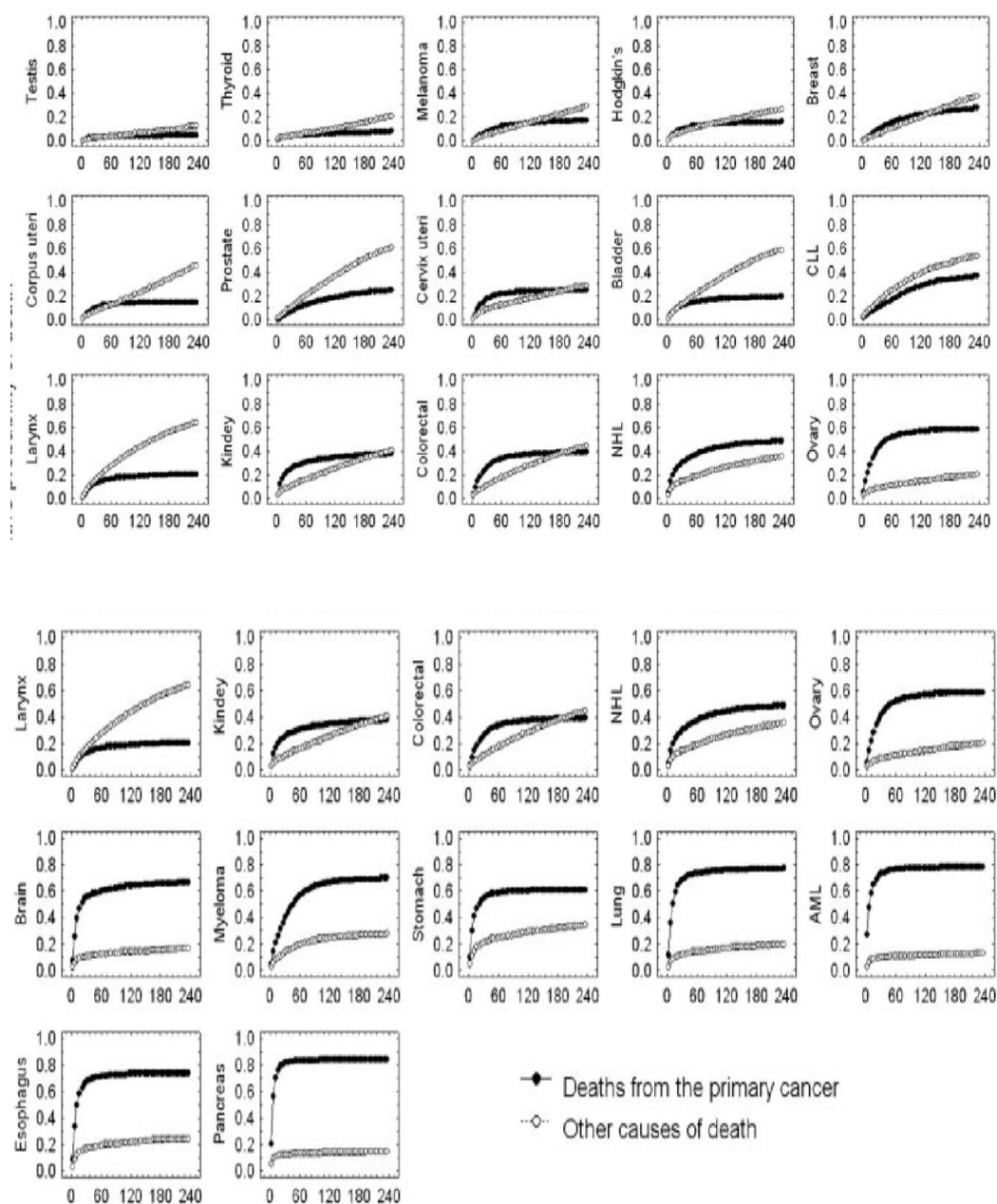
conditions comorbides représentent elles-mêmes un facteur de risque de cancer<sup>102</sup> : par exemple, le diabète et la présence d'un syndrome métabolique sont associés à une incidence accrue de cancers digestifs, mammaires... Ces comorbidités favoriseraient en effet un environnement propice au développement du cancer, par le biais de l'augmentation du facteur de croissance IGF1, des produits de glycation avancés (AGE) et de cytokines pro-inflammatoires<sup>102</sup>. Il est donc probable que l'influence des comorbidités sur l'évolution du cancer diffère en fonction de la localisation tumorale.

## **2) Mortalité spécifique et mortalité compétitive liée à la comorbidité**

La question qui paraît intéressante à prendre en compte dans la décision thérapeutique chez le sujet âgé est de savoir si le sujet âgé va décéder du cancer (mesuré par la mortalité spécifique) ou de ses comorbidités (mortalité liée aux comorbidités). Une étude observationnelle à grande échelle<sup>103</sup> a analysé les données de 784 378 patients issus du registre SEER suivis pour des cancers fréquents (les 22 localisations les plus fréquentes) diagnostiqués entre 1984 et 1993 et suivis longitudinalement. La cause de décès était obtenue à partir des certificats de décès. Cette étude a montré que la cause de décès dépendait de la localisation tumorale (Figure 7). Pour les localisations tumorales de meilleur pronostic, le poids des comorbidités dans la cause de décès était plus important et augmentait avec l'avancée en âge. Pour les tumeurs de moins bon pronostic comme les cancers du pancréas, ou les LAM, la mortalité était principalement liée à la maladie et non aux comorbidités en raison du pronostic péjoratif, et survenait essentiellement dans les premières années. Par contre, étant donné qu'il s'agissait d'une étude épidémiologique à grande échelle, il n'y avait pas d'information sur le stade tumoral, les traitements réalisés.

De même, le poids des comorbidités sur la cause du décès dépend également du stade de la maladie tumorale. Une étude prospective<sup>104</sup> ayant inclus 11 558 patients atteints d'un cancer du poumon, du sein, de la prostate ou du colon nouvellement diagnostiqué entre 1995 et 2001 a montré que l'impact des comorbidités sur la mortalité à 1 an dépend du stade tumoral. Le poids des comorbidités dans la mortalité était plus important pour des pathologies tumorales à un stade localisé et de meilleur pronostic.

**Figure 8 :** Mortalité spécifique et mortalité compétitive liée aux comorbidités : probabilité cumulée de décès en fonction du temps depuis le diagnostic dans plusieurs localisations tumorales<sup>103</sup>

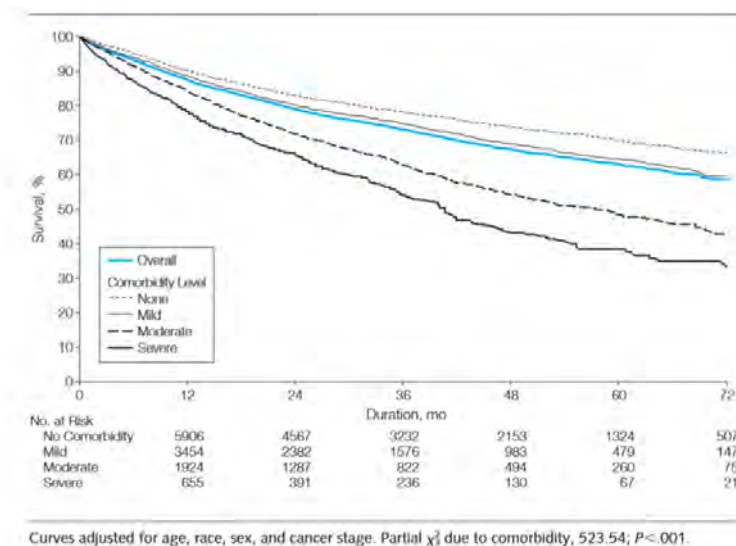


### 3) Impact des comorbidités sur la prise en charge du cancer

Les comorbidités apparaissent comme des facteurs pronostiques indépendants de survie chez le sujet âgé atteint de cancer<sup>105,94,106,107,108,109</sup>, influencent la prise en charge thérapeutique<sup>110,108,111</sup>, la tolérance aux chimiothérapies<sup>101,112,113,114,115,116,117,118</sup> et augmentent le risque de complications post-opératoires<sup>119,120,121</sup>.

Une étude observationnelle à grande échelle<sup>106</sup> a analysé l'impact des comorbidités mesurées par l'ACE 27 sur le pronostic de 17 712 patients suivis pour cancers les plus fréquents (poumon, sein, digestif, prostate, urologique, gynécologique, ORL). En analyse ajustée sur l'âge, le sexe, la race et le stade tumoral, la présence d'un score de comorbidité sévère était un facteur indépendant prédictif de survie globale (Figure 8). Le score de comorbidité était également prédictif de rechute de la maladie cancéreuse. Par contre les analyses n'ont pas été ajustées sur les traitements reçus et il est possible qu'une partie de ce résultat soit expliqué par la réalisation d'un traitement sub-optimal en présence de comorbidités sévères.

**Figure 9 :** Probabilité de survie au cours du temps en fonction de la sévérité du score de comorbidité ACE 27<sup>106</sup>



Une étude prospective ayant inclus 427 patients<sup>94</sup> a également étudié l'impact des comorbidités mesurées par le CIRSG sur la survie globale de patients traités par chimiothérapie pour cancer (hématologique ou solide) nouvellement diagnostiqué. Après analyse multivariée, l'âge (HR=1,019, IC95% : 1,007-1,032 ; p=0,003), le type de tumeur (HR=1,832, IC95% : 1,314-2,554 ; p<0,001), l'indice de performance (HR=1,455, IC95% : 1,059-2,000 ; p=0,021) et la présence de comorbidités de grade 3 ou 4 (HR=1,424 , IC95% : 1,012-2,003 ; p=0,043) étaient des facteurs indépendants prédictifs de mortalité. A noter que dans cette étude, l'IADL et l'approche thérapeutique (curative vs palliative) qui étaient associées significativement à la survie en analyse univariée, ne maintenaient pas leur significativité en analyse multivariée. Dans cette étude, les comorbidités représentent donc des facteurs indépendants péjoratifs de survie.

Les comorbidités influencent donc le pronostic des patients atteints de cancer. Mais elles vont également avoir un impact à plusieurs niveaux sur la prise en charge, dès l'étape du dépistage et du diagnostic<sup>122</sup>. Certaines comorbidités comme le diabète<sup>123,124</sup>, le déclin cognitif<sup>125,126,127</sup>, les pathologies psychiatriques<sup>125,128</sup> sont indépendamment associées à un moindre recours au dépistage, et donc à un diagnostic plus tardif du cancer<sup>129</sup>. Les comorbidités vont également influencer la prise en charge thérapeutique. Des études dans plusieurs localisations tumorales, suggèrent en effet que les comorbidités influencent la décision thérapeutique<sup>108,110,111,119,130</sup>, notamment la décision de chimiothérapie<sup>131</sup> et de radiothérapie, conduisant parfois à un traitement sub-optimal. Les comorbidités vont également conduire à un délai plus important pour initier la chimiothérapie<sup>132,116,118</sup>, à des concessions posologiques et temporelles<sup>113</sup>, et à une moindre probabilité de terminer le traitement<sup>116,132</sup>. Ceci souligne la nécessité d'analyses multivariées prenant en compte le stade du cancer et le traitement effectivement réalisé dans les études traitant de pronostic et de comorbidités. En effet, une partie de l'impact des comorbidités sur la survie s'explique probablement par l'impact des comorbidités sur le dépistage et la réalisation du traitement.

De plus, plusieurs études ont également montré que les comorbidités influencent la tolérance aux traitements dans de nombreuses localisations tumorales. Elles influencent la tolérance aux chimiothérapies<sup>101,112,113,114,115,117</sup> avec l'augmentation de toxicité de grade 3 et 4<sup>117</sup> notamment la toxicité hématologique avec un risque accru de neutropénie fébrile<sup>101</sup>. Elles augmentent également les complications post-opératoires et la morbi-mortalité<sup>119,120,121</sup> ainsi

que le nombre d'hospitalisations non planifiées<sup>133</sup>. Cette influence sur la tolérance pourrait expliquer une partie de l'impact des comorbidités sur le pronostic en raison d'un traitement sub-optimal du fait de la toxicité.

Cependant la présence de comorbidités reste un facteur pronostique indépendant de survie en analyse multivariée ajustée sur le stade tumoral et le traitement reçu dans plusieurs localisations tumorales<sup>107,108,109,134</sup>. Ce résultat souligne qu'en dehors du stade tumoral et du traitement administré, les comorbidités gardent une influence péjorative sur le pronostic des patients qui ne s'explique pas seulement par la réalisation d'un traitement sub-optimal.

## **II. Echelles de comorbidités**

### **1) De Nombreuses échelles**

L'analyse des comorbidités est donc importante pour la prise en charge des patients âgés et de nombreuses échelles de comorbidités ont été développées<sup>135</sup>. Une revue de la littérature retrouvait 13 méthodes différentes<sup>136</sup>. Parmi les échelles, le Charlson Comorbidity Index (CCI) et le score Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRSG) ont été validés dans la population cancéreuse âgée<sup>137</sup>. Il s'agit d'échelles non spécifiques d'une pathologie cancéreuse donnée mais largement utilisées. Elles ont été développées dans une population donnée et validées ensuite dans la population âgée atteinte de cancer, et ont démontré une capacité à prédire des événements péjoratifs<sup>135</sup>. Par la suite, des échelles de comorbidités spécifiques ont été développées notamment des échelles spécifiques aux hémopathies en particuliers pour l'allogreffe de moelle et les myélodysplasies.

### **2) Echelles générales**

#### **a. Le Charlson Comorbidity index (CCI)**

Le CCI est l'index le plus utilisé dans les études<sup>137</sup> (voir annexe 1). Il a été développé dans une population de 559 patients issus d'un service de médecine interne<sup>138</sup>. L'analyse des comorbidités influençant la mortalité à un an a permis de dégager une liste de 19 items

pondérés en fonction des risques relatifs de décès à un an. Cet index a été validé dans une cohorte de 685 patientes atteintes de cancer du sein avec le risque de mortalité à 10 ans comme critère de jugement principal. Il a été également validé chez les patients âgés atteints de cancer<sup>105</sup>. Charlson et al. ont ensuite pondéré le score à l'âge, en ajoutant un point par décennie après 50 ans au score initial. Cependant ce score semble malgré tout peu adapté en oncologie, seulement 36% des patients âgés atteints de cancer ont un score supérieur à 0 dans un échantillon de 203 patients<sup>105</sup>. En effet, développé dans un service de médecine interne dans les années 80, le CCI donne par exemple un poids important au SIDA, pathologie non rencontrée chez le sujet âgé cancéreux. Par contre certaines comorbidités dont la prévalence est importante chez le sujet âgé, comme l'hypertension artérielle<sup>98</sup>, la dépression<sup>139</sup> ou la dénutrition<sup>140</sup> ne sont pas représentées dans le score. Ce score ne permet donc pas le recueil de la totalité des comorbidités chez le sujet âgé. Cependant ce score reste largement utilisé en raison de sa facilité de réalisation, de la possibilité de réaliser le score à partir de données administratives, de sa bonne reproductibilité test-retest, et de sa bonne fiabilité inter-juge<sup>136</sup>. Ce score est fortement prédictif de survie et de survie sans progression.

#### b. Le Cumulative Illness Rating Scale Geriatric version (CIRSG)

Le CIRSG est un score prenant en compte l'ensemble des comorbidités du patient<sup>141</sup> (voir annexe 2). Les comorbidités sont classées en fonction du système atteint parmi 14 : cardiaque, vasculaire, hématologique, respiratoire, ophtalmologique et ORL, gastro-intestinal haut, gastro-intestinal bas, hépatique et pancréatique, rénal, génito-urinaire, musculaire et cutanéomuqueux, neurologique, endocrinien métabolique et sein, psychiatrique. L'atteinte de chaque système est cotée selon la gravité de l'atteinte de 0 à 4. Dans chaque catégorie si deux maladies atteignent un même système, c'est la pathologie la plus sévère qui compte. Les points sont additionnés pour le score total, l'index de sévérité est le rapport du score total sur le nombre d'appareil atteint. On relève également le nombre de système ayant une atteinte de grade 3 ou 4. Un manuel de cotation a été développé par Miller<sup>142</sup> en 1991, ciblant la population gériatrique dans laquelle il a été validé<sup>143</sup> ainsi que chez les patients âgés atteints de cancer<sup>137</sup>. Ce score est corrélé avec la mortalité, le nombre et la durée d'hospitalisation, le nombre de réadmissions à l'hôpital, la polymédication, les anomalies biologiques, et la survie sans progression cancéreuse<sup>135</sup>. Ce score représente un très bon outil de description de l'état de santé du sujet âgé, possède une bonne fiabilité inter-juge et une très bonne reproductibilité

test-retest<sup>136</sup>. Par contre, les limites de ce score sont la nécessité d'un apprentissage, la nécessité d'un recueil plus exhaustif des comorbidités. Il n'est pas possible d'identifier plus d'une seule pathologie par catégorie. Les pathologies importantes peuvent également être masquées par des pathologies moins prédictives d'évènements péjoratifs chez le sujet âgé atteint de cancer comme la catégorie ophtalmologie/ORL.

Quatre-vingt-quatorze pourcent des patients âgés cancéreux ont un score supérieur à 0 dans une étude prospective comparant le CIRSG et le CCI chez 203 patients âgés de 63 à 91 ans<sup>105</sup>. Dans une étude prospective de 427 patients cancéreux de tout type (dont 55% de néoplasie hématologique), les patients âgés de plus de 60 ans (âge médian de 69,1 ans) avaient une médiane de 5,5 systèmes atteints (de 1 à 13)<sup>94</sup>. Les comorbidités sévères de grade 3 et 4 mesurées par le CIRSG étaient associées à une diminution de la survie (HR=1,4 IC95% : 1,0-2,0 ; p=0,043) dans une analyse multivariée prenant en compte l'âge, l'indice de performance selon l'OMS, le type de tumeur, le type de traitement curatif ou palliatif.

### **3) Echelles spécifiques**

Les échelles générales ne prennent pas en compte les particularités de chaque pathologie cancéreuse. Comme nous l'avons déjà vu, la prévalence des comorbidités diffère en fonction de la localisation tumorale. Il est probable que l'influence de chaque comorbidité sur la prise en charge, la tolérance des traitements dépende de la pathologie tumorale et des traitements proposés. Par exemple, l'impact des comorbidités cardiovasculaires sera plus important sur la prise en charge, la mortalité et la tolérance des pathologies tumorales utilisant des traitements cardio-toxiques (anthracyclines, radiothérapie thoracique...). L'impact de la fonction respiratoire sera plus important chez les patients présentant un cancer pulmonaire<sup>121</sup> ou ORL. De plus, certaines comorbidités pourraient avoir un impact péjoratif sur l'évolutivité du cancer lui-même. Par exemple, le diabète pourrait avoir un impact péjoratif sur l'évolutivité du cancer colorectal avec une influence sur la survie sans maladie et la survie sans récurrence dans des analyses ajustées sur les traitements réalisés et le stade tumoral<sup>144,145,146</sup>.

L'enjeu est alors le développement d'échelles de comorbidités spécifiques qui prennent mieux en compte les comorbidités qui ont un impact significatif sur le pronostic de la pathologie cancéreuse étudiée<sup>147</sup> et qui soient plus prédictives d'évènements péjoratifs.



Récemment a été développé un score de comorbidité spécifique prédictif de mortalité non liée au cancer chez des patients atteints de cancer de prostate localisée traitée par prostatectomie ou radiothérapie<sup>148</sup>. Dans cette situation, le cancer de prostate a une longue histoire naturelle. L'augmentation du dépistage précoce nécessite qu'on se pose la question de l'intérêt du traitement (chirurgie ou radiothérapie) chez des patients parfois polyopathologiques qui décèderont d'une autre cause que le cancer. Il semble donc nécessaire de prendre en compte l'impact des comorbidités sur la mortalité avant la décision thérapeutique. Les auteurs ont alors développé un score de CIRSG modifié qui ne prend en compte que les systèmes pertinents. Les comorbidités de 2132 hommes ont été évaluées par le CIRSG, et des analyses univariées multiples ont été réalisées afin de sélectionner les systèmes et les grades les plus pertinents pour la prédiction de risque de décès non lié au cancer. Un nouveau score a ensuite été créé : les systèmes ophtalmologiques/ORL, gastro-intestinal haut, musculo-squelettique, génito-urinaire et psychiatrique n'ont pas été retenus. La cotation des autres systèmes a été modifiée en fonction de leur capacité prédictive sur le pronostic. Par exemple, l'atteinte du système vasculaire de grade 2 et 3 dans l'ancien CIRSG a été recodée 1 : une HTA traitée par bithérapie cotée 3 par l'ancien CIRSG est cotée 1 dans le score modifié. Le score modifié ne prend donc en compte que les pathologies les plus pertinentes pour la prédiction de la mortalité non liée au cancer, afin de guider la décision thérapeutique et de déterminer le profil de patients qui pourraient tirer bénéfice du traitement.

Dans cette même idée, d'autres auteurs ont construit un score de Charlson modifié<sup>147</sup>, dont les pondérations ont été modifiées en fonction de leur capacité à prédire la mortalité non liée au cancer de prostate : dans ce score, la maladie hépatique modérée à sévère, un antécédent d'autre cancer solide ou hématologique avaient un impact plus important sur la mortalité non liée au cancer de prostate que dans le score de Charlson original.

### **III. Comorbidités et SMD/LAM**

#### **1) Epidémiologie : Prévalence des comorbidités chez les patients suivis pour un SMD ou une LAM et impact sur la survie**

Chez les patients myélodysplasiques, Wang et al. ont montré qu'aux Etats-Unis, 51% des patients de plus de 65 ans avec une myélodysplasie nouvellement diagnostiquée entre 2001 et 2002 avaient au moins une comorbidité au diagnostic selon le score de CCI dans une population de 1708 patients issue du registre SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) qui couvre 26,2% de la population américaine<sup>149</sup>.

Chez ces patients, la présence de comorbidités mesurées par le CCI est donc un facteur pronostique indépendant de survie ( $p < 0,0001$ ). Parmi les comorbidités du CCI, l'insuffisance cardiaque (HR=1,35 IC95% : 1,16-1,57), la bronchopneumopathie obstructive chronique (HR=1,36 IC95% : 1,16-1,58), la démence (HR=1,49 IC95% : 1,02-2,18), l'ulcère gastro-intestinal aigu (HR=1,80 IC95% : 1,27-2,55) et les atteintes hépatiques légères (HR=1,96 IC95% : 1,18-3,26) étaient statistiquement associés à une diminution de la survie en analyse ajustée multivariée. Cependant l'analyse multivariée prenait seulement en compte l'âge, le sexe, la classification OMS du SMD, les revenus du foyer familial, l'index de CCI, mais pas les caractéristiques de la maladie qui influencent le pronostic comme le score IPSS, la dépendance transfusionnelle, le caryotype. Dans cette étude 1207 patients (70,7%) avaient plus de 75 ans, mais aucune information sur le stade IPSS ou le traitement n'étaient disponibles.

#### **2) Impact des comorbidités sur la prise en charge**

Chez les patients atteints de LAM ou de SMD, les comorbidités influencent les choix thérapeutiques<sup>150</sup>, la réponse au traitement<sup>151</sup> et la survie<sup>152</sup>.

Une étude à grande échelle a analysé rétrospectivement les données du registre SEER entre 2000 et 2007 aux Etats-Unis de patients de plus de 65 ans présentant une LAM traitée ou non<sup>150</sup>. L'analyse a porté sur 5480 patients d'âge médian 78 ans (65 à 93 ans) dont 2113 patients (38,6%) avaient été traités (chimiothérapie intensive ou agent hypométhylant) dans les trois mois suivant le diagnostic. Les comorbidités étaient analysées avec le score de CCI.

En analyse multivariée, l'avancée en âge, un score CCI plus élevé, un antécédent de myélodysplasie étaient associés à un plus faible taux de traitement. De même l'allogreffe était réalisée chez 46 patients (0,8%), chez des patients plus jeunes (âge médian 67 ans) sans comorbidité (CCI=0 ou 1 chez tous les patients). Ces résultats suggèrent que les comorbidités influencent la décision thérapeutique, indépendamment de l'âge.

Les comorbidités influencent également la survie. Le taux de décès précoce (dans les 2 mois suivant le diagnostic ou le début du traitement) était moins important dans le groupe traité sauf pour le sous-groupe des patients de plus de 80 ans avec un score  $CCI \geq 2$ . L'analyse multivariée retrouvait que l'âge jeune, un score de comorbidité CCI peu élevé, la réalisation d'un traitement, des revenus plus importants et l'absence d'antécédent de myélodysplasie étaient associés à une meilleure survie globale. La survie après allogreffe était également associée au score de comorbidité CCI. Ce résultat suggère que les comorbidités garderaient un impact pronostique significatif indépendamment de la réalisation d'un traitement. Par contre, dans cette étude épidémiologique, le caryotype qui est un facteur pronostique puissant n'était pas renseigné. Au total, cet article suggère que les comorbidités influenceraient les décisions thérapeutiques et la survie globale.

Une autre étude a cherché à analyser l'influence des comorbidités sur la réponse au traitement par chimiothérapie intensive<sup>151</sup>. Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus 133 patients de 70 ans et plus. Le taux de réponse complète était observé chez 56% des patients et la survie globale médiane était de 9 mois. En analyse multivariée, un score de comorbidité  $CCI > 1$ , un caryotype défavorable, une hyperleucocytose  $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$  et une expression du CD34 sur les cellules leucémiques étaient indépendamment associés à un plus faible taux de réponse complète. Ceci démontre l'importance des comorbidités non seulement sur la survie globale mais également sur la réponse au traitement intensif et souligne l'importance de la connaissance des comorbidités dans les études thérapeutiques. Cependant il est possible que ce résultat soit le reflet d'un traitement sub-optimal en présence de comorbidités, comme discuté plus haut.

### 3) Echelles de comorbidités spécifiques et leur impact sur le pronostic

#### a. Le score Hematopoietic cell transplantation Comorbidity Index (HCTCI)

Les comorbidités influencent donc la prise en charge des hémopathies malignes. Afin d'aider les cliniciens à la décision thérapeutique, des scores de comorbidités ont été développés, initialement chez des patients allogreffés.

Un score de comorbidité spécifique du pronostic après allogreffe de moelle osseuse (HCTCI) a été développé à partir de l'analyse rétrospective des dossiers de 708 patients atteints d'hémopathies malignes et de pathologies non malignes traités par allogreffe<sup>153</sup>. Ce score pronostique (voir annexe 3) a été développé avec comme critère de jugement principal la mortalité non liée à la rechute dans les 2 ans (mortalité liée à une comorbidité, ou à d'autres causes comme une toxicité du traitement, une infection, à une réaction du greffon contre l'hôte...). Les comorbidités analysées étaient issues des comorbidités présentes dans le score de CCI original et modifiées avec une définition correspondant aux bilans pré-allogreffe (comme les explorations fonctionnelles respiratoires, cardiaques, les tests hépatiques et rénaux). Les comorbidités non présentes dans le score de CCI mais paraissant pertinentes pour la prédiction d'évolution post-allogreffe ont été ajoutées et analysées. Puis ont été réalisées une analyse univariée puis multivariée de l'impact des comorbidités sur la survie par la méthode de Cox en ajustant sur l'âge, le type de conditionnement de l'allogreffe et le risque évolutif de la maladie greffée. Un score a ensuite été créé en assignant des points aux comorbidités significatives, proportionnellement à la valeur des Hazard Ratio (HR). Dans la cohorte de validation comprenant 347 patients, le score HCTCI a montré une bonne prédiction de la mortalité non liée à la rechute et de la survie globale avec une meilleure sensibilité par rapport au score de CCI. Dans une autre étude, le score HCTCI a également montré un intérêt spécifiquement chez les patients atteints de SMD et de LAM traités par allogreffe<sup>154</sup>.

Il a été ensuite montré que ce score HCTCI pouvait être utilisé chez les patients non allogreffés atteints de SMD (de faible et haut risque) dans une analyse rétrospective portant sur 171 patients recevant seulement des soins de support<sup>155</sup>. L'âge médian de ces patients était de 69 ans (24-88 ans) et 38% des patients avaient un SMD de haut risque. Cinquante pourcent

des patients avaient un score HCTCI supérieur à 0. Le score HCTCI était un facteur pronostique de survie indépendant du score IPSS ( $p=0,006$ ).

Ce résultat a été confirmé par une étude de cohorte récente ayant inclus 400 patients présentant un SMD (faible et haut risque)<sup>152</sup>. Les comorbidités mesurées par l'HCTCI étaient un facteur indépendant prédictif de survie globale en analyse multivariée. Les auteurs proposent alors un nouveau score pronostique basé sur les caractéristiques de la maladie hématologique (IPSS, ferritine) et sur les caractéristiques du patient (âge et comorbidités).

b. Le score Myelodysplastic syndrome (MDS) comorbidity index (MDSCI)

Par la suite, un score spécifique des SMD<sup>156</sup> a été développé. Le score pronostique MDSCI (voir annexe 4) permet de prédire l'impact pronostique des comorbidités sur l'histoire naturelle des SMD. Ce score a été construit après analyse rétrospective d'une cohorte de 840 patients d'âge médian 66 ans (de 18 à 92 ans) diagnostiqués entre 1992 et 2007, puis validé dans une cohorte indépendante de 504 patients. Seulement 23% avaient un SMD de haut risque (5% de Haut risque IPSS et 18% de risque Intermédiaire-2). Les patients ayant été traités par allogreffe ou par chimiothérapie intensive avaient été censurés. Aucun patient n'avait reçu d'agent hypométhylant. Les comorbidités étaient évaluées au diagnostic en se basant sur les items cotés dans le HCTCI avec la mortalité non spécifique comme critère de jugement principal. Après analyse multivariée, les facteurs pronostiques principaux indépendants étaient : l'existence d'une pathologie cardiaque ( $HR=3,57$  ;  $p<0,001$ ), d'une maladie hépatique modérée à sévère ( $HR=2,55$  ;  $p=0,01$ ), d'une maladie pulmonaire sévère ( $HR=0,005$  ;  $p=0,005$ ), d'une maladie rénale modérée à sévère ( $HR=1,97$  ;  $p=0,04$ ), et la présence d'une néoplasie solide dans les antécédents ( $HR=2,61$  ;  $p<0,001$ ). On assignait à chacun de ces items une pondération proportionnelle à chaque hazard ratios, permettant de dégager un score pronostique (2 points pour la pathologie cardiaque et 1 point pour les autres). Le score MDSCI avait un effet significatif sur le risque de décès non leucémique ( $HR=1,89$  ;  $p<0,001$ ) et sur la survie globale ( $HR=1,67$  ;  $p<0,001$ ) pour l'ensemble des patients. Cependant l'analyse en sous-groupe ne retrouvait pas d'impact significatif du MDSCI sur la survie des patients de haut risque, ce qui a été confirmé dans une autre étude<sup>157</sup>. Mais ce résultat peut être lié au nombre plus limité de patients de haut risque dans ces études.

Le MDSCI semble donc être un facteur indépendant prédictif de survie dans l'histoire naturelle des SMD non traitées, notamment dans les groupes de plus faible risque. L'impact du MDSCI sur le pronostic des patients traités pour SMD de haut risque traités est peu connu et mérite d'être étudié.

## **Troisième partie : travail personnel**

### **Introduction**

Comme nous l'avons vu, les SMD de haut risque et les LAM sont fréquentes chez le sujet âgé et partagent les mêmes approches thérapeutiques. Leur pronostic est sombre et il semble nécessaire de déterminer un profil de patients qui vont bénéficier des traitements. Les éléments qui vont compter dans la décision thérapeutique en dehors des caractéristiques de la maladie sont les comorbidités, qui correspondent aux autres maladies qui touchent le patient en plus de la maladie hématologique et qui augmentent avec l'avancée en âge.

L'impact des comorbidités sur le pronostic des patients âgés de plus de 75 ans traités par azacitidine n'a pas encore été étudié. L'objectif de cette étude est donc de déterminer l'impact des comorbidités sur la survie globale des patients âgés de plus de 75 ans traités par azacitidine pour myélodysplasie de haut risque et leucémie aiguë myéloblastique.

### **Matériel et méthode**

#### **Patients**

Il s'agit d'une analyse rétrospective des dossiers de patients vus consécutivement au CHU de Toulouse entre 2007 et 2012 et qui ont été traités par azacitidine en sous-cutanée selon un schéma initial 75mg/m<sup>2</sup>/j, 7 jours tous les 28 jours ou avec une concession posologique 75mg/m<sup>2</sup>/j, 5 jours tous les 28 jours si cela était justifié. Chaque prescription a été validée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire selon les bonnes pratiques médicales. Les patients ont donné leur accord pour l'utilisation des données dans le cadre du registre national du Groupe Français des Myélodysplasies (GFM).

Les patients inclus sont des patients de plus de 75 ans au moment de l'initiation du traitement par azacitidine, traités pour un SMD de haut risque (score IPSS supérieur ou égal à 1,5), une LMMC-2 ou une LAM. Les patients inclus ont débuté le traitement entre le 01/01/2007 et le 31/12/2012, puis les patients ont été suivis jusqu'au 30/06/2013, permettant au minimum six mois de suivi, délai où la quasi-totalité des réponses au traitement (91%) sont habituellement observées<sup>158</sup>.

Les caractéristiques du patient, de la pathologie hématologique et du traitement ont été relevées après lecture soigneuse du dossier médical des patients. Tous les diagnostics ont été définis selon la classification de l'OMS<sup>14</sup> ainsi que le score pronostique IPSS<sup>17</sup>. Les catégories OMS ont été regroupées de la façon suivante en 3 classes : AREB-1 et CRDM, AREB-2 et LMMC-2, et LAM. Les anomalies cytogénétiques ont été classées selon les critères de l'International System for Human Cytogenetic Nomenclature criteria<sup>19</sup>. Les caryotypes ont été classés selon le risque pronostique cytogénétique IPSS pour les SMD et les LAM avec 20 à 30% de blastes médullaires<sup>17</sup>, ou selon le risque cytogénétique spécifique des LAM selon Grimwade pour les LAM avec plus de 30% de blastes<sup>31</sup>. Pour prendre en compte la cytogénétique défavorable des LAM et des myélodysplasies et afin de limiter le nombre de valeurs manquantes dans les régressions, une variable cytogénétique commune IPSS/cytogénétique des LAM a été créée pour le caryotype défavorable<sup>159</sup>. Le caryotype est défini défavorable en présence de  $\geq 3$  anomalies cytogénétiques ou d'anomalies du chromosome 7 (selon le score IPSS<sup>17</sup>) pour les patients ayant un SMD, ou en présence de  $\geq 5$  anomalies, d'une monosomie 5, d'une monosomie 7, d'une délétion 5q ou d'une anomalie 3q pour les patients présentant une LAM  $>30\%$  de blastes (selon Grimwade et al.<sup>31</sup>).

Les caractéristiques de la maladie qui influencent le pronostic ont été relevées<sup>75</sup> : la catégorie OMS<sup>14</sup>, le caryotype (défavorable vs intermédiaire ou favorable)<sup>159</sup>, le pourcentage de blastes médullaires ( $<$  ou  $\geq 15\%$ ), la présence de blastes circulants dans le sang, d'une hyperleucocytose  $>10\ 000/\text{mm}^3$ , l'existence d'une dépendance transfusionnelle (définie par la transfusion d'au moins 4 culots globulaires dans les 8 semaines précédant la mise en place du traitement)<sup>75</sup>, d'une thrombopénie  $<50\ 000/\text{mm}^3$ , le caractère induit par une thérapeutique (radiothérapie ou chimiothérapie), le délai entre le diagnostic et le traitement par azacitidine  $>1$  mois, la survenue de la première réponse (variable dépendante du temps).

La date du diagnostic est celle du myélogramme initial. La date de l'initiation du traitement est la date du premier jour du premier cycle de chimiothérapie. La survie globale est définie par la période en mois entre la date d'initiation du traitement et la date du décès, quelle que soit la cause du décès.

## **Traitement**

Les patients inclus étaient planifiés pour recevoir un traitement par azacitidine selon le schéma recommandé (75mg/m<sup>2</sup>/j pendant 7 jours tous les 28 jours) ou avec une concession posologique en fonction de la décision du médecin (en raison d'altération de la fonction rénale ou de la préférence du médecin). Tous les patients inclus ont reçus au moins un cycle. Les informations relatives au traitement de chimiothérapie reçue sont issues du logiciel de prescription de chimiothérapie des hôpitaux de Toulouse (Chimio®).

Le recueil des hémogrammes à chaque cycle de traitement, des myélogrammes de réévaluation et des besoins transfusionnels a été réalisé afin de juger la réponse au traitement. Les paramètres biologiques proviennent du dossier médical des patients ou du logiciel de biologie de l'hôpital (SRI®). La réponse médullaire a été évaluée par myélogramme après le quatrième à sixième cycle de traitement puis en fonction de l'évolution. La date de la réponse après le sixième cycle est définie par la date du myélogramme ou de la numération de confirmation si le patient n'a pas bénéficié de myélogramme. Les informations relatives aux transfusions sont tirées directement du dossier informatisé de l'Etablissement Français du Sang (Log transfusionnel).

L'évaluation de la réponse thérapeutique a été réalisée selon les critères de l'International Working Group<sup>73</sup> (IWG 2006) classant les patients en rémission complète (RC), rémission partielle (RP), réponse médullaire complète (RMC) avec ou sans amélioration hématologique (HI), stabilité avec ou sans amélioration hématologique (SD+/- HI), échec, progression. Les patients considérés répondeurs au traitement sont ceux atteignant une rémission complète, une rémission partielle, une réponse médullaire complète, une stabilité avec amélioration hématologique ou une réponse hématologique périphérique en l'absence d'évaluation médullaire.

L'analyse est réalisée en intention de traiter, les patients ayant reçu moins de 6 cycles sans documentation de réponse sont considérés en échec, quelle que soit la cause de l'interruption du traitement.



## **Comorbidités**

Les comorbidités ont été relevées à la consultation initiale, ainsi qu'au moment de l'initiation du traitement par le médecin en charge du patient. Le recueil exhaustif des comorbidités a été réalisé rétrospectivement à partir du dossier médical des patients. Les scores de comorbidités ont été calculés par la même personne (DB) : score de CCI, le CIRSG (score total, index de sévérité, nombre de systèmes atteints, nombre de systèmes de grade 3 ou 4), le score HCTCI, et le score MDSCI. La cotation du CIRSG a été réalisée à l'aide du manuel de cotation publié par Miller et al.<sup>142</sup>. La présence de la leucémie ou de la myélodysplasie n'est pas cotée dans les scores puisqu'il s'agit de la maladie index.

L'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a été collecté et lorsque celui-ci n'était pas consigné de manière explicite dans le dossier, il a été évalué d'après les observations cliniques détaillées. Il s'agit d'une échelle de performance fonctionnelle qui évalue l'état général global du patient et utilisée dans toutes les études cancérologiques. Il classe les patients en état général conservé (=0), fatigue sans retentissement sur les activités de la vie quotidienne mais restreint pour des efforts importants (=1), fatigue avec incapacité d'exercer une activité professionnelle et nécessité de se reposer mais moins de 50% du temps diurne (=2), fatigue avec perte d'autonomie et confiné au lit ou en position assise pendant plus de 50% du temps diurne (=3) et altération majeure de l'état général avec confinement au lit ou à la chaise et nécessité d'assistance pour la toilette et les soins quotidiens (=4).

## **Méthodes statistiques**

Les variables numériques sont décrites par la médiane et son intervalle interquartile (IQR) ainsi que leurs valeurs extrêmes. Si la valeur est une variable remplissant les conditions de normalité vérifiée graphiquement, celle-ci est exprimée en moyenne +/- écart-type (ET). Les variables qualitatives sont décrites avec le nombre absolu et le pourcentage. La comparaison de la répartition des variables numériques entre les groupes est réalisée en utilisant un test de Mann-Whitney. La comparaison de la répartition entre les groupes des variables qualitatives a été réalisée en utilisant un test du Chi<sup>2</sup> lorsque celui-ci était approprié ou un test exact de Fisher.

Le critère de jugement principal est la mortalité toute cause. Une analyse de la survie a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier. La date d'origine est la date à la première injection d'azacitidine. Les patients étaient censurés à la survenue du premier événement suivant : événement d'intérêt (décès), perte de vue, et la date de fin d'étude (30/06/2013).

Les analyses univariées ont été réalisées avec la méthode du log-rank pour les variables qualitatives et par le modèle de Cox pour les variables quantitatives.

Pour les variables continues, la linéarité de l'effet a été testée graphiquement. En cas de non linéarité, les transformations par polynômes fractionnaires ont été testées et la meilleure transformation a été conservée. En cas de non amélioration par polynômes fractionnaires, une catégorisation a été effectuée.

A l'issue de l'analyse univariée, les variables pertinentes avec  $p < 0,2$  ont été retenues pour la construction du modèle multivarié. L'analyse multivariée a été réalisée selon le modèle de Cox avec calcul des risques proportionnels (Hazard Ratio, HR). La sélection descendante du modèle a été faite en utilisant les polynômes fractionnaires pour modéliser les variables continues afin de tenir compte d'un effet potentiellement non linéaire. A l'issue de l'analyse multivariée, les variables avec  $p < 0,05$  sont retenues comme significatives, construisant le modèle initial. Puis les scores de comorbidités CIRSG et MDSCI ont été intégrés au modèle. Le modèle a ensuite été validé par la vérification de la proportionnalité des risques et l'analyse des résidus.

Le critère de jugement secondaire est la recherche de facteurs associés à la réponse au traitement (variable dépendante du temps). Les facteurs associés à la réponse thérapeutique ont été analysés par une régression selon le modèle de Cox. La réponse est définie selon les critères IWG2006<sup>73</sup>. Les patients répondeurs sont ceux obtenant comme réponse une RC, RP, RMC, une stabilité avec amélioration hématologique ou amélioration isolée des cytopénies. Les patients considérés non répondeurs sont ceux dont la réponse est une stabilité sans amélioration hématologique, une progression, ou un échec. Les patients dont la réponse au traitement est inconnue sont considérés comme non répondeurs et censurés un jour après l'initiation de l'azacitidine.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel STATA®, version 11.2.

# Résultats

## Population de l'étude

Au total 356 patients ont reçu une première cure d'azacitidine au CHU de Toulouse entre le 01/01/2007 et le 31/12/2012. Parmi ceux-ci 146 patients avaient plus de 75 ans à l'initiation du traitement par azacitidine. Après exclusion des patients qui avaient reçu avant l'azacitidine un traitement par chimiothérapie intensive et ceux traités pour un SMD de faible risque ou pour une LMMC1, 129 dossiers ont été identifiés.

La date de fin de suivi est fixée au 30/06/2013, six mois après la fin de la période d'inclusion. Ces patients ont été traités dans le service de médecine interne-immunopathologie, le service d'hématologie et le service de gériatrie du CHU.

## Caractéristiques des patients

L'âge médian à l'initiation du traitement est de 79,5 ans [IQR 77,3-83,3] avec des extrêmes de 73 à 90,8 ans. Le sex ratio est de 1,8 avec 83 hommes pour 46 femmes.

Au moment de l'instauration du traitement, 2 patients (1,5%) présentaient une cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM), 14 patients une LMMC2 (10,9%), 5 patients une AREB1 (3,9%), 24 patients une AREB2 (18,6%), 33 patients une LAM entre 20 et 30% des blastes (25,6%), et 51 patients une LAM avec plus de 30% de blastes (39,5%).

Pour les 78 patients présentant un SMD, une LMMC ou une LAM avec moins de 30% de blastes, le caryotype selon l'IPSS est favorable pour 30 patients (38,5%), intermédiaire pour 16 patients (20,5%), défavorable pour 29 patients (37,2%) et inconnu pour 3 patients (3,8%). Pour les 51 patients présentant une LAM avec blastes médullaires supérieurs à 30%, le risque pronostique du caryotype selon les critères pour les LAM est intermédiaire pour 31 patients (60,8%), défavorable pour 18 patients (35,3%) et inconnu pour 2 patients (3,9%). Le caryotype est considéré défavorable pour 47 patients (37,9%), alors qu'il est intermédiaire ou favorable chez 77 patients (62,1%) et inconnu chez 5 patients (3,9%).

La maladie hématologique est induite par une thérapeutique (chimiothérapie ou radiothérapie) chez 27 patients (20,9%). Elle fait suite à un SMD de faible risque dans 27 cas (22,1%). Les caractéristiques de l'hémopathie sont listées dans le Tableau 1.

## Traitement et réponse au traitement

Le délai médian entre le diagnostic de la maladie et l'initiation du traitement est de 2,1 mois [0,8-10 mois] avec des extrêmes de moins d'un mois à 21,6 ans. Cette disparité s'explique par le fait que dans près d'un quart des cas, le SMD de haut risque ou la LAM sont précédés par une phase plus ou moins longue de SMD de faible risque.

Les patients ont reçu une médiane de 8 cycles d'azacitidine (de 1 à 40 cycles) et 72,9% des patients ont reçu initialement un schéma traditionnel de traitement de 7 jours tous les 28 jours, alors que 27,1% des patients ont été initialement traités par un schéma de 5 jours.

Après 4 à 6 cycles, une réponse est obtenue chez 55 patients (42,6%) : 14 patients (10,9%) en réponse complète (RC), 1 patient (0,8%) en réponse partielle (RP), 16 patients (12,4%) en réponse médullaire complète (RMC) dont 8 (6,2%) avec amélioration hématologique (sans obtention de la définition de la RC), 16 patients (12,4%) stables avec amélioration hématologique (SD-HI) et 8 patients (6,2%) sans évaluation médullaire mais avec réponse hématologique (HI). Chez les patients non répondeurs après 4 à 6 cycles (56,6%), on dénombre 43 échecs (33,3%), 10 progressions (7,7%), 20 stables sans amélioration hématologique (15,5%) (SD sans HI). La donnée n'est pas renseignée pour un sujet (0,8%).

Le délai médian pour l'obtention de la première réponse est de 4,7 mois (IC95% : 2,8-14,3). Le taux de réponse augmente avec le temps, jusqu'à 55,9% des patients avec des réponses tardives jusqu'à 15 mois à partir du début de l'initiation du traitement. La meilleure réponse obtenue au cours du suivi est une RC chez 19 patients (14,7%), une RP chez 3 patients (2,3%), une RMC chez 22 patients (17,2%), SD-HI chez 13 patients (10,1%), HI chez 15 patients (11,6%). Parmi les non répondeurs, on note 37 patients (28,7%) en échec, 2 patients (1,6%) en progression, 16 patients (12,4%) SD sans HI.

Les principales caractéristiques du traitement et de la réponse sont résumées dans le Tableau 2.

**Tableau 1 : Caractéristiques principales de l'hémopathie**

Caractéristiques liées à la maladie hématologique	Nombre de patients (pourcentage%)
<b>Diagnostic OMS au moment de l'initiation du traitement</b>	
CRDM	2 (1,5%)
LMMC 2	14 (10,9%)
AREB 1	5 (3,9%)
AREB 2	24 (18,6%)
LAM 20-30% blastes	33 (25,6%)
LAM>30% blastes	51 (39,5%)
<b>Risque pronostique du caryotype selon IPSS pour les SMD et LAM&lt;30% (=78 patients)</b>	
Favorable	30 (38,5%)
Intermédiaire	16 (20,5%)
Défavorable	29 (37,2%)
Non disponible	3 (3,8%)
<b>Risque pronostique du caryotype selon IPSSR pour les SMD et LAM&lt;30% (=78 patients)</b>	
Très favorable	1 (1,3%)
Favorable	31 (39,7%)
Intermédiaire	14 (18,0%)
Défavorable	11 (14,1%)
Très défavorable	18 (23,1%)
Non disponible	3 (3,8%)
<b>Risque pronostique du caryotype pour les LAM avec &gt;30% blastes (=51 patients)</b>	
Favorable	0 (0%)
Intermédiaire	31 (60,8%)
Défavorable	18 (35,3%)
Non disponible	2 (3,9%)
<b>Caryotype de mauvais pronostic</b>	
Mauvais pronostic	47 (37,9%)
Non disponible	5 (3,9%)
<b>Blastes médullaires avant le traitement</b>	
Moyenne du pourcentage de blastes médullaires (extrêmes)	29,9% (3-91%)
Nombre de patients ayant des blastes ≥15% (% de patients)	97 (75,2%)
<b>Hyperleucocytose</b>	
< 10 000/mm <sup>3</sup>	108 (83,7%)
10 000-13 000/mm <sup>3</sup>	2 (1,6%)
13 000-29 000/mm <sup>3</sup>	12 (9,3%)
>30 000/mm <sup>3</sup>	7 (5,4%)
<b>Thrombopénie</b>	
< 50 000/mm <sup>3</sup>	69 (53,9%)
<b>Blastes circulants dans le sang</b>	
Présence	78 (60,5%)
<b>Dépendance transfusionnelle</b>	
≥ 4 CGA/8 semaines avant 1er cycle	55 (42,6%)

<b>Myélodysplasie ou LAM induite</b>	
secondaire à une chimiothérapie ou à une radiothérapie	27 (20,9%)
<b>Traitement par hydroxyurée avant azacitidine</b>	
oui	15 (11,6%)
<b>Traitement par Aracytine faible dose avant azacitidine</b>	
oui	5 (3,9%)
<b>MDS de faible risque ayant précédé le traitement spécifique</b>	
oui	27 (22,1%)
Non renseigné	7 (5,4%)

*OMS : Organisation mondiale de la santé ; SMD : myélodysplasie ; CRDM : cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée, LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique, AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes, LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; CGA : culots globulaires d'aphérèse ;*

**Tableau 2 : caractéristiques principales du traitement et de la réponse**

<b>Caractéristiques principales du traitement et de la réponse</b>	
<b>Cycles de traitement</b>	
Nombre de cycles de vidaza reçus (médiane, IQR, extrêmes)	8 cycles [4-16] de 1 à 40 cycles
Arrêt précoce du traitement (avant le 6ème cycle) (patients,%)	45 (34,5%)
<b>Schéma initial d'administration du vidaza</b>	
Schéma traditionnel : 7 jours tous les 28 jours	94 (72,9%)
Concession à 5 jours de traitement	35 (27,1%)
<b>Réponse après le 6ème cycle</b>	
Nombre de patients (%)	
Echec	43 (33,3%)
Progression	10 (7,7%)
Stable sans amélioration hématologique	20 (15,5%)
Stable avec amélioration hématologique	16 (12,4%)
Réponse médullaire complète	16 (12,4%)
	dont 8 (6,2%) avec HI
Réponse partielle	1 (0,8%)
Réponse complète	14 (10,9%)
Réponse médullaire non disponible mais réponse hématologique	8 (6,2%)
Non disponible	1 (0,8%)
<b>Meilleure réponse obtenue</b>	
Echec	37 (28,7%)
Progression	2 (1,55%)
Réponse médullaire complète	22 (17,1%)
	dont 9 (7%) avec HI
Réponse partielle	3 (2,3%)
Réponse complète	19 (14,7%)
Stable	29 (22,5%)
	dont 13 (10,1%) avec HI
Réponse hématologique seule (pas d'information sur la moelle)	15 (11,6%)
Non disponible	2 (1,55%)
<b>Nombre de cycles de vidaza reçus avant obtention d'une réponse</b>	
moyenne (+/- ET), extrêmes	4,1 cycles +/- 2,8 (de 1 à 17)

Motif d'arrêt du vidaza (110 patients)	
Infection	17 (15,45%)
Hémorragie létale	2 (1,8%)
Décompensation de comorbidité	8 (7,3%)
Traitement jugé inefficace	40 (36,4%)
Rechute	17 (15,45%)
Transformation	12 (10,9%)
Progression	4 (3,6%)
Cytopénies	9 (8,2%)
Non renseigné	1 (0,9%)

*IQR : écart inter-quartile, ET : écart-type, HI : réponse hématologique*

## Prévalence des comorbidités

A l'initiation du traitement, 27 patients ont un indice de performance de 0 (20,9%) et 53 patients (41,1%) de 1. Trente-neuf patients (30,2%) ont un indice de performance de 2, neuf patients (7%) un indice de performance de 3 et un patient (0,8%) un indice de performance de 4.

Les patients ont une médiane de 5,1 (+/-1,7) systèmes atteints selon le CIRSG (de grade >0). Le score CIRSG total est de 9,5 (+/-3,8) avec une répartition gaussienne, avec des extrêmes allant de 1 à 21. L'index de sévérité est de 1,9 (+/-0,4) et 87 patients (67,4%) ont au moins un système CIRSG atteint de grade 3 et/ou 4. Les comorbidités sont dominées par l'existence d'une pathologie cardiaque ou vasculaire chez respectivement 63 et 94 patients.

Le MDSCI est à 0 pour 46 patients (35,7%), 1-2 pour 72 patients (55,8%) et >2 pour 11 patients (8,5%) avec un score médian de 1 (allant de 0 à 4). Les comorbidités du score MDSCI présentées par les patients sont principalement d'origine cardiaque et tumorale (antécédent de néoplasie), touchant respectivement 59 et 27 patients. Seulement 4 patients présentent une atteinte pulmonaire sévère (définie par un DLCO et/ou VEMS <65% ou dyspnée de repos, ou nécessité d'une oxygénothérapie), un patient une maladie hépatique modérée à sévère (définie par une cirrhose ou bilirubinémie >1,5N ou TGO/TGP >2,5N) et 2 patients une atteinte rénale (créatininémie >2mg/dl ou dialyse ou transplant rénal antérieur). Les principales caractéristiques des comorbidités sont listées dans les Tableaux 3, 4 et 5 et les Figures 1, 2 et 3.

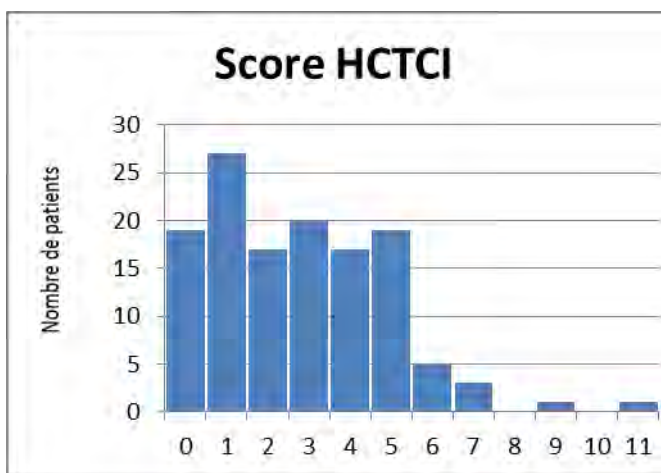
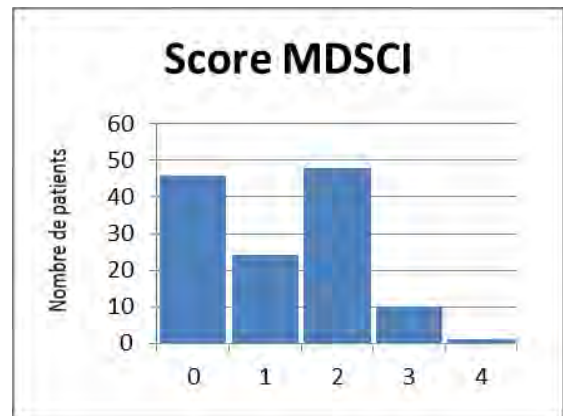
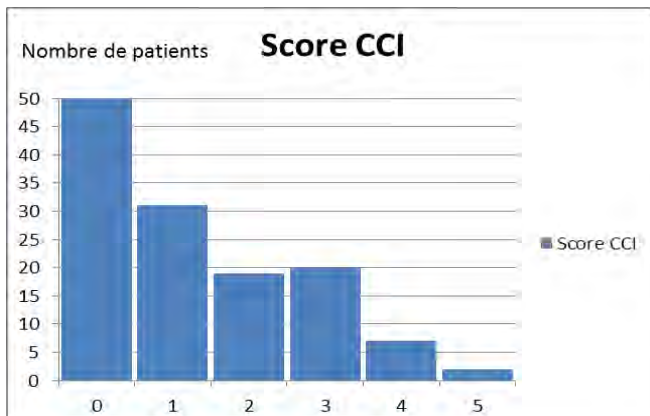
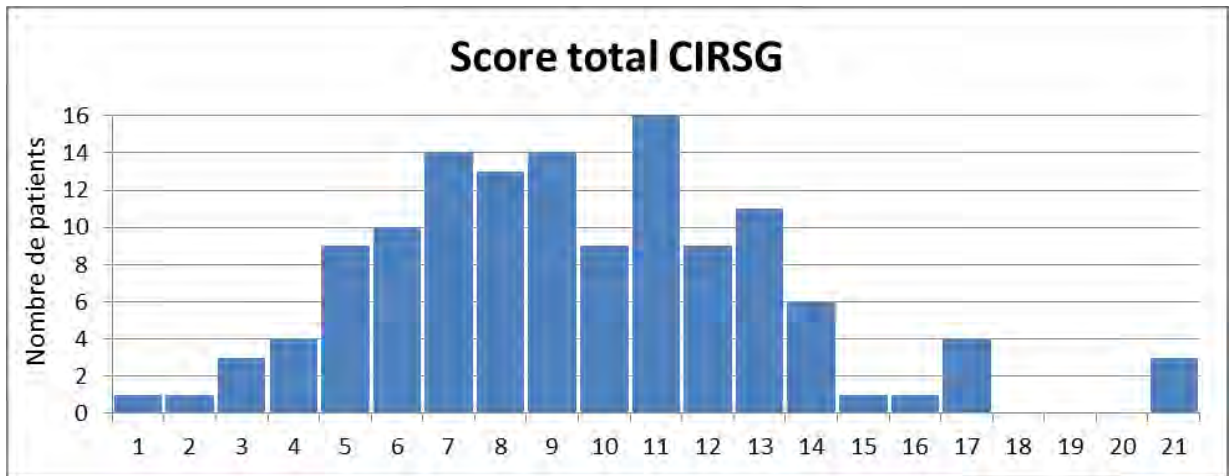
**Tableau 3 : Caractéristiques des patients, comorbidités**

Caractéristiques des patients et comorbidités	
Sex ratio	1,8 (83 hommes / 46 femmes)
Age médian (médiane, IQR, extrêmes)	79,5 ans [77,3-83,3] de 73-90,8 ans
<b>Indice de performance (IP)</b>	<b>Nombre de patients (%)</b>
IP=0	27 (20,9%)
IP=1	53 (41,1%)
IP=2	39 (30,2%)
IP=3	9 (7%)
IP=4	1 (0,8%)
<b>Score CIRSG</b>	<b>Nombre de points du score (+/-ET)</b>
<b>Score</b>	
<b>Score CIRSG total</b>	<b>9,5 (+/-3,8) de 1 à 21</b>
Index de sévérité du CIRSG	1,9 (+/-0,4)
<b>Catégories</b>	
Nombre de catégories du CIRSG supérieures à 0	5,1 (+/-1,7) de 1 à 11
Patients ayant au moins une catégorie CIRSG de grade 3 (%)	79 (61,2%)
Patients ayant au moins une catégorie CIRSG de grade 4 (%)	14 (10,9%)
Patients ayant au moins une catégorie CIRSG de grade 3 ou 4 (%)	87 (67,4%)
<b>Score de Charlson</b>	<b>Nombre de patients (%)</b>
Score = 0	50 (38,8%)
Score = 1	31 (24%)
Score ≥ 2	48 (37,2%)
<b>Score Charlson total (médiane, IQR)</b>	<b>1 [0-2] de 0 à 5</b>
<b>Score HCTCI</b>	<b>Nombre de patients (%)</b>
Score = 0	19 (14,7%)
Score = 1-2	44 (34,1%)
Score >2	66 (51,2%)
<b>Score HCTCI total (médiane, IQR)</b>	<b>3 [1-4] de 0 à 11</b>
<b>Score MDSCI</b>	<b>Nombre de patients (%)</b>
Score = 0	46 (35,7%)
Score = 1-2	72 (55,8%)
Score >2	11 (8,5%)
<b>Score MDSCI total (médiane, IQR)</b>	<b>1 [0-2] de 0 à 4</b>

*ET : écart-type ; IP : indice de performance ; CIRSG : cumulative illness rating scale, CCI : Charlson comorbidity index, HCTCI : hematopoietic cell transplantation comorbidity index, MDSCI : myelodysplastic syndrome comorbidity index, IQR : écart interquartile.*



**Figure 1 : Répartition des différents scores de comorbidités**

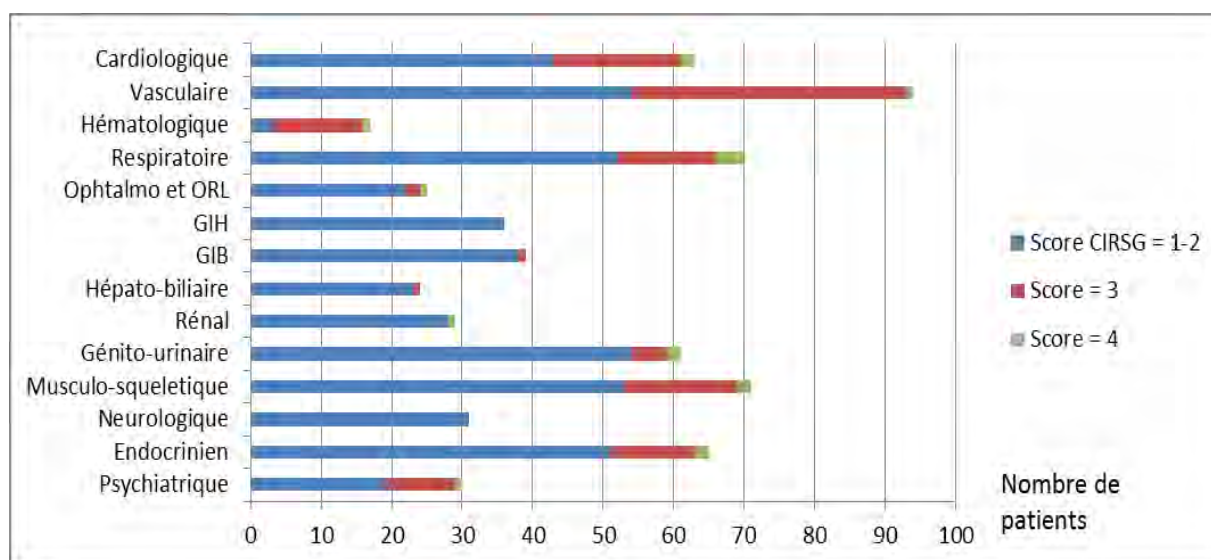


*CIRSG : cumulative illness rating scale, CCI : Charlson comorbidity index, HCTCI : hematopoietic cell transplantation comorbidity index, MDSCI : myelodysplastic syndrome comorbidity index*

**Tableau 4 : Répartition des systèmes atteints du score CIRSG**

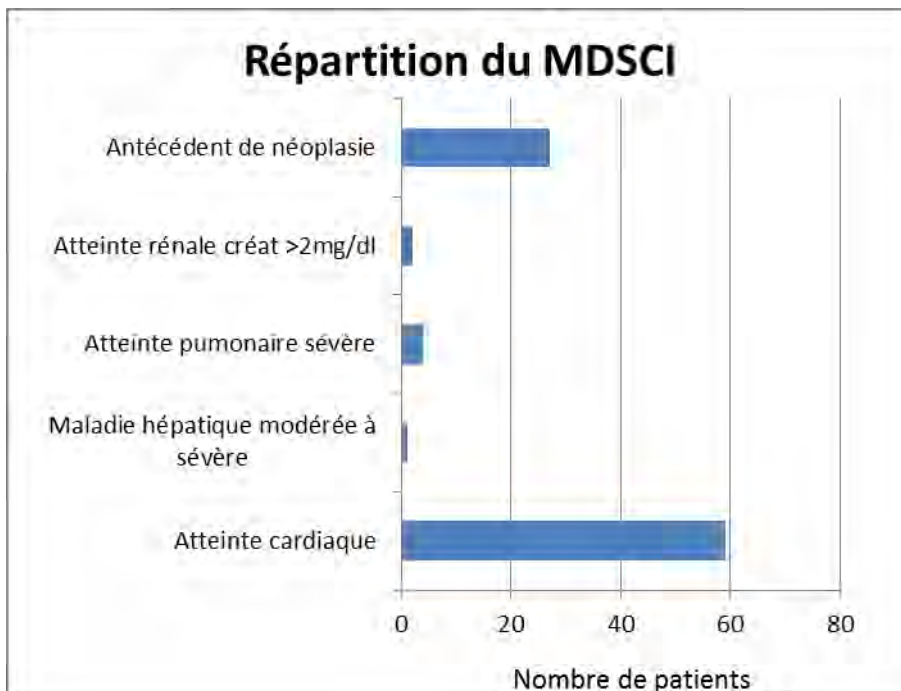
Répartition du score de CIRSG	Nombre de patients (%)		
	avec grade > 0	avec grade 3	avec grade 4
Système cardiaque	63 (48,8%)	18 (14%)	2 (1,6%)
Système vasculaire	94 (72,9%)	39 (30,2%)	1 (0,8%)
Système hématologique (hors LAM ou SMD)	17 (13,2%)	13 (10,1%)	1 (0,8%)
Système respiratoire	70 (54,3%)	14 (10,9%)	4 (3,1%)
Système ophtalmologique, ORL	25 (19,4%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)
Système gastro-intestinal haut	36 (27,9%)	0	0
Système gastro-intestinal bas	39 (30,2%)	1 (0,8%)	0
Système hépatique, biliaire et pancréatique	24 (18,6%)	1 (0,8%)	0
Système néphrologique	29 (22,5%)	0	1 (0,8%)
Système génito-urinaire	61 (47,3%)	5 (3,9%)	2 (1,6%)
Système musculo-squeletique et cutanéomuqueux	71 (55%)	16 (12,4%)	2 (1,6%)
Système neurologique	31 (24%)	0	0
Système endocrinien, métabolique et sénologique	65 (50,4%)	12 (9,3%)	2 (1,6%)
Système psychiatrique et cognitif	30 (23,3%)	10 (7,8%)	1 (0,8%)

**Figure 2 : Répartition des cotations dans chaque système CIRSG**



**Tableau 5 et Figure 3 : Répartition du score MDSCI**

Score MDSCI	Nombre de patients (%)
Atteinte cardiaque	59 (45,7%)
Maladie hépatique modérée à sévère	1 (0,8%)
Atteinte pulmonaire sévère	4 (3,1%)
Atteinte rénale créat > 2mg/dl	2 (1,6%)
Antécédent de néoplasie	27 (20,9%)



## Facteurs prédictifs indépendants de survie globale

A l'issue de la période de suivi (30/06/2013), 107 patients (83%) sont décédés. La cause du décès est d'origine hématologique pour la plupart (92 patients), particulièrement liée à la progression de la maladie dans 70,1%. Seulement 4 décès sont liés à une décompensation de comorbidité. Parmi les 45 patients présentant un SMD à l'initiation du traitement, 35 sont décédés à la fin du suivi (77,8%), et il existe une acutisation en LAM au moment du décès pour 21 d'entre-eux (60%). Parmi les 84 patients présentant une LAM, 72 patients sont décédés (85,7%) à la fin de la période de suivi.

La survie médiane est de 13,5 mois [IC95%: 9,6-16,4] pour l'ensemble des patients. Vingt-cinq patients (23,4%) sont décédés avant le 3<sup>ème</sup> cycle et 45 patients (42,1%) sont décédés avant le 6<sup>ème</sup> cycle.

En analyse univariée, les variables pronostiques associées à une moins bonne survie au risque de 20% sont : la classification OMS ( $p=0,066$ ), la présence d'un caryotype de mauvais pronostic ( $p<0,001$ ), de blastes médullaires  $\geq 15\%$  ( $p=0,065$ ), une hyperleucocytose  $>10\,000/\text{mm}^3$  ( $p=0,004$ ), la présence de blastes circulants ( $p<0,001$ ), la dépendance transfusionnelle ( $p=0,005$ ), la présence d'une SMD ou LAM secondaire à une chimiothérapie ou à une radiothérapie antérieure ( $p=0,152$ ), un indice de performance ECOG  $\geq 2$  ( $p=0,004$ ), l'âge ( $p=0,1146$ ), la réponse (variable dépendante du temps) ( $p=0,0002$ ), le délai entre le diagnostic et le traitement de plus d'un mois ( $p=0,025$ ), le score CIRSG total ( $p<0,001$ ) et le score MDSCI ( $p=0,012$ ). A noter que la linéarité était non respectée pour le score CIRSG total, et une transformation par polynômes fractionnaires a donc été réalisée avec une amélioration de la linéarité par la transformation cubique. Il a été également vérifié que l'introduction simultanée du pourcentage de blastes médullaires et de la présence de blastes circulants ne conduisait pas à un surajustement.

Dans l'analyse multivariée où l'on introduit le CIRSG, les facteurs indépendants prédictifs de moins bonne survie sont la présence d'un caryotype défavorable (HR=2,15 [1,42-3,25] p<0,001), la présence de blastes circulants (HR=2,53 [1,61-3,98] p<0,001), l'âge (HR=1,06 95% CI : 1,01-1,11 p=0,018) et le score total de CIRSG (HR=1,27 [1,11-1,45] p<0,001). L'obtention de la première réponse est prédictive de meilleure survie (HR=0,29 [0,16-0,52] p=<0,001). Ainsi les comorbidités représentent un facteur prédictif indépendant de survie globale, en plus des caractéristiques de la maladie que sont le caryotype et les blastes circulants (Figure 4).

Les résultats sont résumés dans les Tableaux 6 et 7 et dans la Figure 4.

**Tableau 6 : Cause du décès**

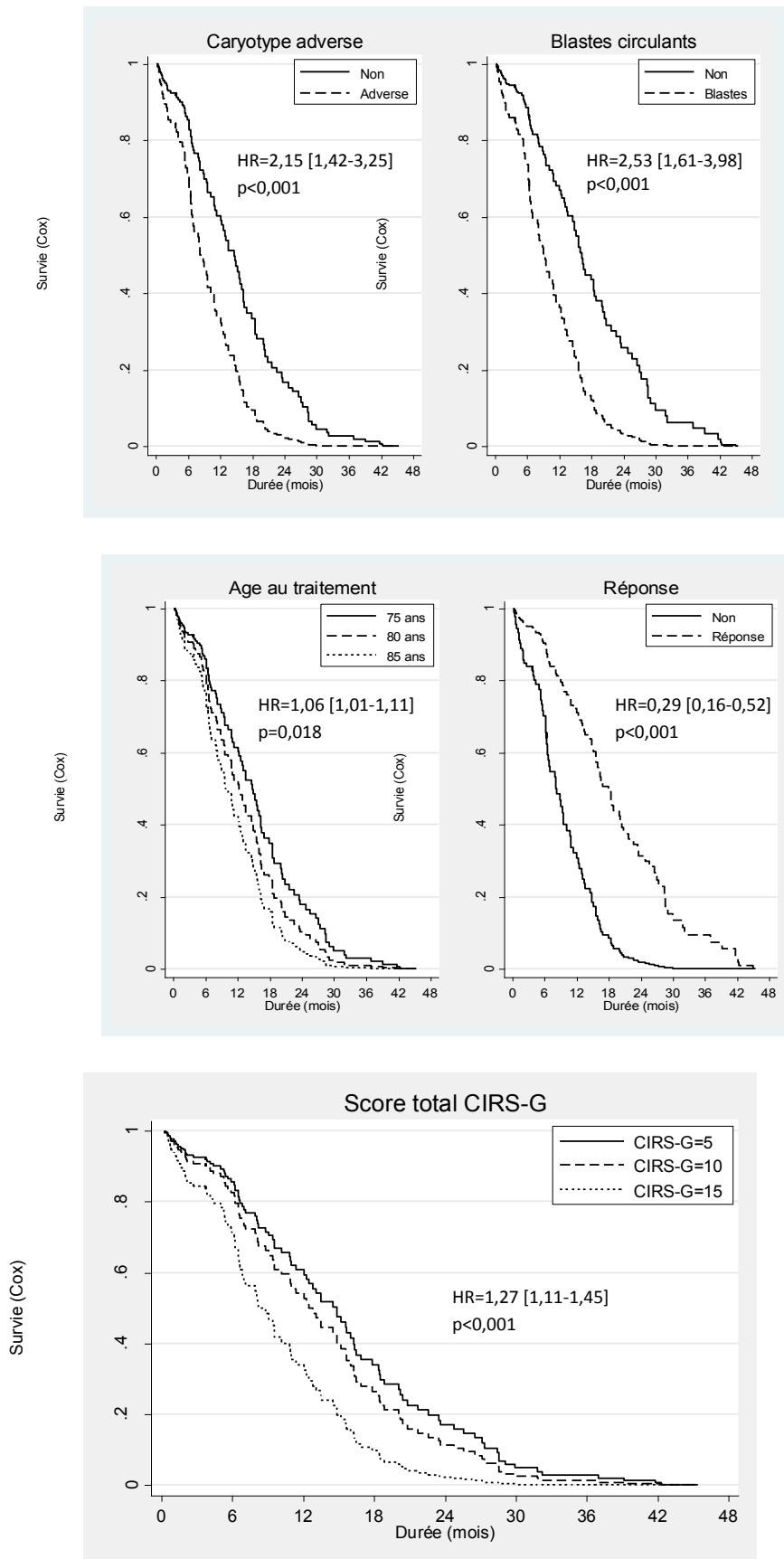
Données de survie	
<b>Survie globale (médiane, IC95%)</b>	<b>13,5 mois [IC95%: 9,6-16,4]</b>
<b>Statut aux dernières nouvelles</b>	
Vivants au 30/06/2013	22 (17%)
Décédés	107 (83%)
<b>Motif principal de décès (107 patients)</b>	<b>Nombre de patients (%)</b>
Infection	29 (27,1%)
Hémorragie	17 (15,9%)
Hyperleucocytose	24 (22,4%)
Progression autre	22 (20,6%)
Décompensation de comorbidité	4 (3,7%)
Cause inconnue	11 (10,3%)

**Tableau 7 : Facteurs prédictifs de survie globale**

Variables explicatives	Analyses univariées		Analyse multivariée	
	Survie médiane (mois)	HR non ajusté [IC95%]	p-value	HR ajusté[IC95%] p-value
<b>Age</b>		1,04 [0,99-1,1]	<b>0,115</b>	<b>1,06 [1,01-1,11] 0,018</b>
<b>Sexe</b>			0,367	
Femme	15,6 [11,0-20,8]			
Homme	12,3 [8,1-16,0]			
<b>Indice de performance ECOG ≥ 2</b>			<b>0,004</b>	
Non	16 [12,8-20,2]			
Oui	8,2 [2,7-12,5]			
<b>Catégorie OMS</b>			<b>0,066</b>	
AREB1/CRDM	11,4 [0,52-NR]			
AREB2/LMMC2	18,6 [13,1-25,6]			
LAM	10,2 [8,0-14,6]			
<b>Caryotype défavorable</b>			<b>&lt;0,001</b>	
Non	16 [12,3-20,8]		1	
Oui	5,8 [2-12,5]		<b>2,15 [1,42-3,25]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Blastes médullaires ≥15%</b>			<b>0,065</b>	
Non	18,4 [12,5-26,5]			
Oui	11 [8,1-14,9]			
<b>Blastes circulants</b>			<b>&lt;0,001</b>	
Non	21,7 [16,9-28,6]		1	
Oui	9,5 [6,8-12,1]		<b>2,53 [1,61-3,98]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hyperleucocytose &gt; 10 000/mm3</b>			<b>0,004</b>	
Non	15,6 [12,1-18,5]			
Oui	8,2 [6,4-10,9]			
<b>Dépendance transfusionnelle</b>			<b>0,005</b>	
Non	15,6 [10,8-24,8]			
Oui	10,9 [5,6-14,9]			
<b>SMD ou LAM secondaire</b>			<b>0,152</b>	
Non	14,8 [9,5-18,5]			
Oui	12,1 [5,3-16,5]			
<b>Utilisation d'EPO avant traitement spécifique</b>			<b>0,333</b>	
Non	13,5 [9,4-18,4]			
Oui	11,4 [6,2-16,9]			
<b>Délai entre le diagnostic et le traitement</b>			0,025	
≤ 1 mois	12,1 [7-13,5]			
>1 mois	15,6 [10,2-18,9]			
<b>Réponse</b>		0,36 [0,21-0,61]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,29 [0,16-0,52] &lt;0,001</b>
<b>CIRSG score total (transformation cubique)</b>		0,24 [0,11-0,38]	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,27 [1,11-1,45] &lt;0,001</b>
<b>HCT-CI classes (0, 1-2, &gt;2)</b>			<b>0,2</b>	
Score = 0	21,7 [9,1-28,6]			
Score = 1-2	13,5 [9,4-18,9]			
Score > 2	11,4 [6,6-15,6]			
<b>MDS-CI classes (0,1-2, &gt;2)</b>			<b>0,012</b>	
Score = 0	15,7 [9,6-21,7]			
Score = 1-2	13,5 [8,1-16,9]			
Score >2	6,8 [0,7-10,8]			

*OMS : Organisation mondiale de la santé, AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes, LMMC :leucémie myélomonocytaire chronique ; CRDM : cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; SMD : syndrome myélodysplasique ; EPO : érythropoïétine ; CIRSG : cumulative illness rating scale-geriatric ; HCTCI : hematopoietic cell transplatatnion comorbidity index, MDSCI : myelodysplastic syndrome comorbidity index ; NR : not reached*

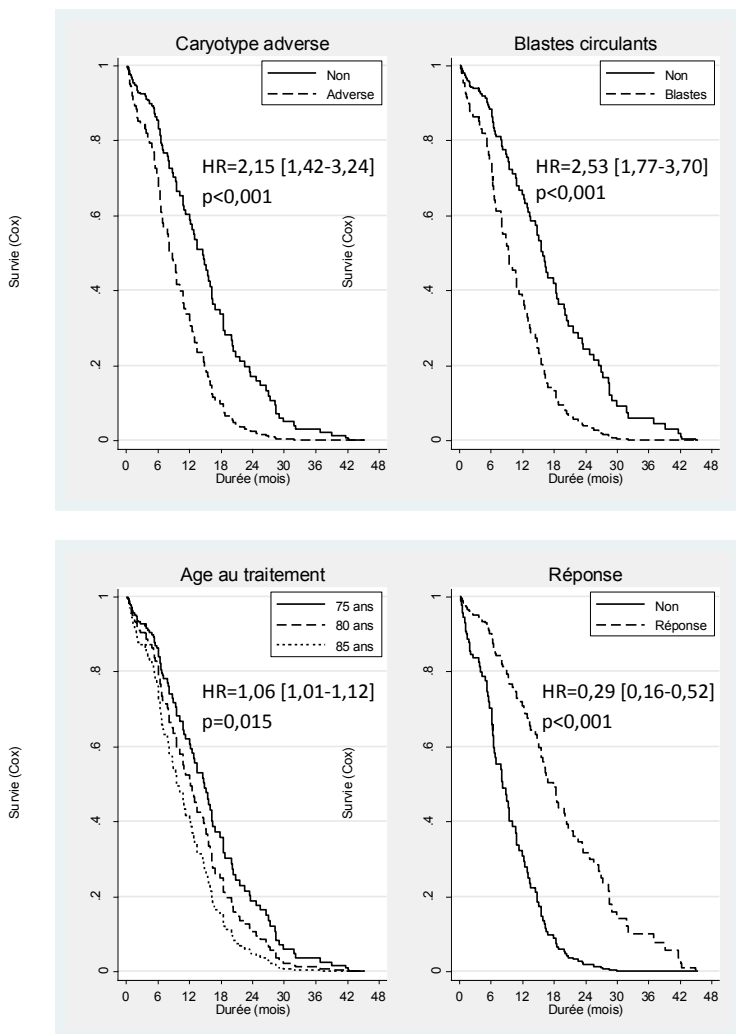
**Figure 4 : Facteurs indépendants de survie globale**



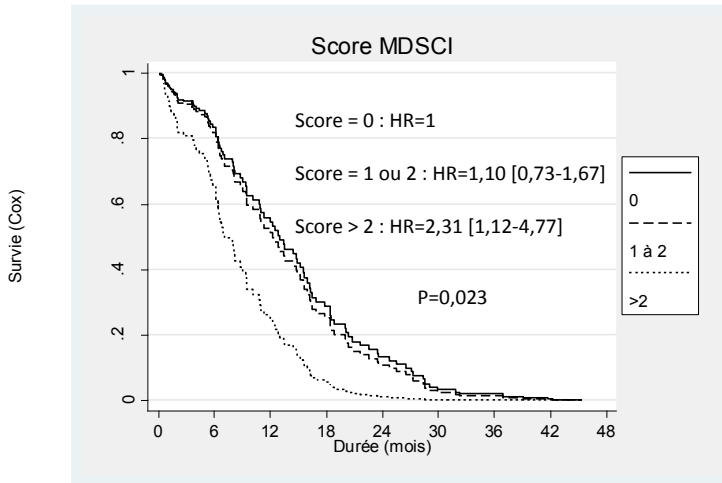
Dans l'analyse multivariée où l'on introduit le score de comorbidités MDSCI, les facteurs indépendants prédictifs de moins bonne survie sont la présence d'un caryotype défavorable (HR=2,15 [1,42-3,24]  $p<0,001$ ), la présence de blastes circulants (HR=2,53 [1,77-3,7]  $p<0,001$ ), l'âge (HR=1,06 [1,01-1,12]  $p=0,015$ ) et le score total de MDSCI en classe (0 vs 1-2 vs >2) (HR de 1,10 à 2,31  $p=0,023$ ). L'obtention de la première réponse est prédictive de meilleure survie (HR=0,29 [0,16-0,52]  $p<0,001$ ).

Les comorbidités mesurées par le MDSCI sont donc aussi des facteurs prédictifs indépendants de survie globale (Figure 5).

**Figure 5 : Facteurs prédictifs de survie globale dans le modèle introduisant le MDSCI**







## Facteurs associés à la réponse au traitement

Les facteurs explicatifs de la réponse (considérée comme variable dépendante du temps) ont été recherchés par un modèle de Cox : aucun facteur n'a été retenu au seuil de 20%.

## Discussion

Notre travail a permis d'évaluer pour la première fois l'impact des comorbidités dans une population homogène de patients âgés de plus de 75 ans atteints de SMD de haut risque et de LAM traités par azacitidine. Ainsi nous avons montré que les comorbidités mesurées par le CIRSG et par le MDSCI, sont des facteurs prédictifs indépendants de survie globale dans cette population.

Nous avons choisi de rassembler dans notre population d'étude à la fois les patients atteints de SMD de haut risque et ceux ayant un diagnostic de LAM ou de LMMC2 car ces pathologies partagent les mêmes caractéristiques chez le sujet âgé avec des facteurs pronostiques communs ainsi qu'une prise en charge thérapeutique similaire<sup>160,161</sup>. Elles sont caractérisées par une fréquence accrue d'anomalies cytogénétiques défavorables et une moins bonne réponse à la chimiothérapie intensive<sup>41,43</sup>.

Le traitement par azacitidine dans notre population est associé à une survie globale médiane de 13,5 mois [IC95%: 9,6-16,4] identique à celle de l'étude d'Itzykson et al.<sup>75</sup> menée chez 282 patients d'âge médian 71 ans qui est aussi de 13,5 mois. Ce résultat est inférieur à celui observé dans l'étude AZA-001 qui retrouve une survie de 24,5 mois dans le bras azacitidine [IC95% 9,9- non atteint]<sup>51</sup>. Cette différence peut s'expliquer par l'inclusion de patients plus âgés (âge médian de 79,5 ans dans notre étude versus 69 ans dans AZA-001), qui ont un indice de performance plus élevé (IP $\geq$ 2 chez 38% des patients de notre étude contre 7% dans AZA-001), une fréquence accrue de patients ayant une cytogénétique défavorable (38% dans notre étude contre 28% dans AZA-001) et l'absence de patients ayant une LAM $>$ 30% blastes dans l'étude AZA-001 et qui représentent dans notre étude 39,5% des patients. Cette différence de survie ne peut pas être attribuée aux modalités de traitement car dans les trois études le nombre médian de cycles d'azacitidine reçus est similaire avec 6 cycles (Itzykson et al.)<sup>75</sup>, 8 cycles (notre étude) et 9 cycles (AZA-001)<sup>51</sup>. La réponse au traitement est également superposable dans les trois études avec un taux de réponse globale (RC+RP+RMC+HI) respectivement de 43% dans l'étude de Itzykson et al., 42,6% dans notre étude et 29% de réponse médullaires associée à 49% de réponse hématologique dans l'étude de AZA-001. Si l'on considère les patients ayant une LAM (20-30% et  $>$ 30% de blastes médullaires), la survie globale est de 10,2 mois [IC95% : 7,9-14,5] et le taux de réponse globale de 37,4% dans notre étude, ce qui est similaire à la littérature (33% de réponse globale et une survie de 9,4 mois [6,5-10,9] dans l'étude récente de Thepot et al.<sup>59</sup>). Par ailleurs, notre étude confirme que la réponse au traitement s'améliore avec la poursuite de l'azacitidine avec une obtention d'une réponse globale jusqu'à 55,8% et d'une réponse complète jusqu'à 14,7%. L'obtention d'une réponse hématologique sur les cytopénies (HI) est également associée à une amélioration de la survie, quelle que soit la réponse médullaire ce qui a déjà été noté dans des études précédentes<sup>55,58</sup> : la survie est de 20,8 mois (IC95% : 18,4-28,6) chez les patients ayant une amélioration hématologique périphérique contre 7,1 mois (IC95% : 5,6-9,5) chez les autres (p $<$ 0,001).

Notre étude confirme en analyse multivariée le caractère péjoratif de certains facteurs pronostiques retrouvés par Itzykson : le caryotype défavorable et la présence de blastes circulants, facteurs communs aux SMD et LAM. En revanche, le pourcentage de blastes médullaires, le caractère secondaire à un traitement (chimiothérapie ou radiothérapie) ou la dépendance transfusionnelle ne sont pas des facteurs prédictifs dans notre étude. L'absence de

valeur pronostique du pourcentage de blastes médullaires en analyse multivariée a également été retrouvée dans le travail de Thépot et al.<sup>59</sup> évaluant les facteurs pronostiques de survie au cours des LAM traitées par azacitidine. En effet, il n'existait pas de différence de survie entre les LAM pauci-blastiques (20-30% de blastes médullaires) et les LAM >30% de blastes médullaires dans cette étude. Nos résultats sont similaires avec l'absence de différence significative dans la survie globale qui est de 12,3 mois [7,1-18,4] dans les LAM pauci-blastiques et de 9,4 mois [6,2-13,5] ( $p=0,18$ ) dans les LAM >30% de blastes.

Si on analyse les causes de décès chez nos patients, le décès est majoritairement relié à la maladie hématologique, et seulement 4 patients sont décédés directement d'une décompensation en lien avec une comorbidité. Ce résultat était attendu. En effet, il a été montré que la cause du décès est principalement liée à la maladie hématologique si celle-ci est agressive (SMD de haut risque ou LAM), alors que le décès est davantage lié aux comorbidités chez les patients de faible risque<sup>17,156</sup>.

Par ailleurs, nous avons effectué une recherche de facteurs associés à la réponse au traitement par azacitidine qui s'est révélée négative en analyse univariée, ne nous permettant pas de dégager de facteurs prédictifs de réponse à l'azacitidine dans notre étude.

Parmi les facteurs pronostiques liés à la maladie, le caryotype défavorable demeure un facteur important que cela soit dans les SMD de haut risque, LAM 20-30% et LAM>30%. La modalité de classification que nous avons utilisée pour les caryotypes a permis de les classer de façon homogène pour les 2 pathologies SMD et LAM. Nous n'avons pas reclassé les patients ayant un SMD avec l'IPSSR mais le résultat aurait été similaire. En effet, tous les patients ayant un SMD ou une LAM pauci-blastique de groupe cytogénétique défavorable ou très défavorable selon l'IPSSR étaient classés dans le groupe cytogénétique défavorable selon l'IPSS. De même tous les patients classés dans le groupe cytogénétique intermédiaire selon l'IPSSR étaient également dans le groupe intermédiaire selon l'IPSS. Finalement seulement un patient classé dans le groupe cytogénétique favorable et un patient classé dans le groupe très favorable selon l'IPSSR étaient classés dans le groupe intermédiaire selon l'IPSS. Au total, le coefficient de corrélation entre les deux groupes cytogénétiques IPSS et IPSSR est de 0,95 dans notre étude ( $p<0,001$ ), ce qui signifie que presque tous les patients sont classés de façon similaire entre l'IPSS et l'IPSSR. De même pour les LAM 20-30% nous avons utilisé le

score cytogénétique selon l'IPSS et seulement un patient classé dans le groupe cytogénétique défavorable selon l'IPSS, aurait été considéré intermédiaire selon le groupe cytogénétique des LAM, et tous les patients considérés défavorables selon le groupe cytogénétique des LAM est dans le même groupe pronostique défavorable selon l'IPSS.

Nous avons choisi d'inclure des patients de plus de 75 ans pour évaluer l'impact des comorbidités sur le pronostic. Dans les études antérieures portant sur l'impact des comorbidités, l'âge seuil était de 60 ou 65 ans, car il s'agit souvent de la limite d'âge fixé pour les traitements intensifs. Il nous semble pertinent de s'intéresser spécifiquement au sujet âgé de plus de 75 ans en raison de la prévalence importante des comorbidités<sup>162</sup> et de l'impact attendu important des comorbidités sur la prise en charge et le pronostic de cette population âgée. Dans les séries qui incluent majoritairement des sujets de moins de 75 ans, l'âge a un impact sur la survie chez des patients traités par chimiothérapie intensive pour LAM ou SMD<sup>43,76,45</sup> et sur la mortalité précoce dans les 8 semaines suivant l'induction<sup>44</sup>. Par contre l'âge n'a pas d'impact sur la survie dans la cohorte des 282 patients ayant un SMD ou une LAM pauci-blastique traités par azacitidine<sup>75</sup>, ainsi que dans la cohorte de 149 patients ayant une LAM traités par azacitidine<sup>59</sup>, probablement en raison de la plus faible toxicité de l'azacitidine comparativement aux chimiothérapies intensives. Dans notre travail, l'âge est un facteur indépendant de survie mais a un poids moins important que les autres paramètres avec une augmentation de 6% de risque de décès par année supplémentaire d'âge. Cet impact modéré sur le risque de décès peut s'expliquer aussi par l'âge homogène des patients inclus qui appartenaient à la même tranche d'âge.

Les comorbidités ont été évaluées dans notre travail par le score CIRSG car ce score a été validé chez les patients âgés et il est l'un des plus utilisé dans les études en oncologie gériatrique. En effet, il correspond à une évaluation multidimensionnelle reproductible de la personne âgée<sup>135</sup>. Nos patients sont polypathologiques et ont un CIRSG moyen de 9,5 (+/-3,8 SD), similaire aux données de la littérature<sup>162</sup>. Notre étude montre que les comorbidités mesurées par le CIRSG ont un impact significatif sur la survie. A notre connaissance, il s'agit de la première fois que le score CIRSG est utilisé dans les SMD et les LAM du sujet âgé. Cependant il n'existe pas de consensus sur le score de comorbidité à utiliser chez le sujet âgé et la pertinence dépend probablement de l'issue attendue : prédiction de mortalité, de perte d'autonomie, de chutes, de qualité de vie<sup>137</sup>. Toutefois, le CIRSG donne autant de poids à

chaque système organique mais il est possible que les comorbidités aient un poids différent sur le pronostic en fonction de l'organe atteint. Les pathologies importantes peuvent probablement être masquées par des pathologies moins prédictives d'évènements péjoratifs chez le sujet âgé atteint de cancer. Il semblerait alors intéressant d'évaluer l'impact de chaque comorbidité sur la survie et sur la réponse dans une cohorte plus importante de patients afin de développer un score pondéré en fonction de la capacité prédictive de chaque atteinte, comme nous l'avons vu précédemment dans le cancer de la prostate<sup>148</sup>.

Une étude antérieure avait aussi évalué l'impact pronostique des comorbidités chez des patients myélodysplasiques à l'aide d'un score non spécifique des hémopathies<sup>163</sup> : l'Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE27). Il s'agit d'un score qui a été développé par Piccirillo à partir d'un autre score de comorbidité, le score de Kaplan et Feinstein<sup>106</sup>. Ce score est validé en gériatrie et a été utilisé en cancérologie ORL<sup>99</sup>. Il s'agit d'une échelle générale globale qui comprend une liste de 27 comorbidités gradées selon la sévérité de 1 à 3. Malheureusement l'étude de Naqvi et al. n'avait pas permis de démontrer d'impact des comorbidités mesurées par cette échelle ni chez les patients de plus de 65 ans, ni pour les SMD de faible risque dont la survie est pourtant influencée par les comorbidités. Une étude plus récente<sup>164</sup> a également évalué l'impact des comorbidités mesurées par l'ACE27 et l'impact de l'âge dans le pronostic de sujets suivis pour SMD entre 2002 et 2004 par rapport à la nouvelle classification pronostique IPSSR. La moitié des patients avaient un score IPSSR de haut et très haut risque, aucun patient n'avait été traité par agent hypométhylant. Dans cette étude les comorbidités mesurées par l'ACE 27 étaient un facteur pronostique indépendant à la fois chez les patients de moins de 65 ans ainsi que chez ceux de plus de 65 ans.

D'autre part, une autre étude s'est intéressée à l'impact des comorbidités mesurées par le MDSCI sur le pronostic des SMD traitées. Breccia et al. ont appliqué le score MDSCI chez 60 patients myélodysplasiques (dont 51 patients de haut risque) d'âge médian 69 ans (44-83 ans) traités par azacitidine<sup>165</sup>. L'étude a démontré que le MDSCI permettait de prédire la survie globale chez ces patients traités par azacitidine ( $p=0,01$ ). Dans cette étude, les patients étaient relativement jeunes avec un âge médian inférieur à 70 ans, la moitié n'avait pas de comorbidité selon ce score et un quart avait un score  $>2$ . Dans notre travail, le score MDSCI est également un facteur prédictif de survie chez des patients plus âgés (âge médian 79 ans). Cependant, ce score fait surtout apparaître l'impact des maladies cardiaques et tumorales sur

le pronostic. Dans notre étude, très peu de patients présentaient une atteinte pulmonaire sévère, rénale sévère ou hépatique modérée à sévère, conditions interdisant le plus souvent la prescription d'une chimiothérapie. En effet, nous nous intéressons ici exclusivement aux patients traités. Toutefois ce score semble conserver une capacité importante à prédire la survie, notamment chez les patients ne bénéficiant pas de prise en charge spécifique<sup>157</sup>.

Il existe cependant de grandes disparités de résultats concernant l'évaluation de l'impact des comorbidités sur la survie des patients âgés atteints de SMD dans la littérature. Ces disparités peuvent être expliquées par le caractère rétrospectif de ces études, des tailles de population insuffisantes pour estimer correctement les effets, des populations hétérogènes en terme de survie car incluant à la fois des SMD de faible risque et de haut risque, une estimation des comorbidités différentes en fonction des échelles utilisées. Enfin si les résultats rapportés permettent de juger du rôle pronostique des comorbidités sur la mortalité, elles ne permettent pas de quantifier correctement leur apport prédictif spécifique dans les modèles utilisés.

Dans notre étude, le statut fonctionnel mesuré par l'indice de performance ECOG souvent utilisé comme marqueur global de l'état de santé n'est pas retrouvé comme facteur indépendant prédictif de survie, contrairement aux résultats de l'étude de Itzykson dans les SMD<sup>75</sup>, des études dans les LAM<sup>166,167</sup> ou des études en cancérologie solide<sup>94,105</sup>. Notre résultat peut s'expliquer par la difficulté de coter l'indice de performance ECOG chez le sujet âgé et la nécessité probable d'utiliser d'autres outils. En effet lorsque la sédentarité est réellement mesurée par accéléromètre, il existe une faible corrélation entre la mesure objective de l'activité physique et l'évaluation du score OMS de l'indice de performance ( $\rho=-0,26$ ,  $p=0,01$ ) : 80% des patients évalués avec un indice de performance ECOG à 0 ou 1 passaient plus de 50% du temps diurne au repos dans une étude récente<sup>168</sup>. Dans ce domaine, il existe d'autres scores pour mesurer le statut fonctionnel chez le sujet âgé : l'ADL (activities of daily living)<sup>85</sup> et l'IADL (instrumental activity of daily living)<sup>86</sup>. Ces échelles sont simples d'utilisation et permettent une évaluation de l'indépendance fonctionnelle à domicile ou en société en mesurant la capacité à exercer des activités de la vie quotidienne et la capacité à utiliser des instruments de la vie quotidienne. L'IADL en particulier a montré sa capacité à prédire chez des patients âgés, le risque de mortalité, de déclin cognitif, de toxicité à la chimiothérapie et de survenue de complications post-opératoires<sup>169,94,91,90</sup>.

Malgré les limites de notre étude, nombre limité de patients, étude rétrospective, non-évaluation des comorbidités des patients non traités, celle-ci suggère que chez les sujets âgés, les facteurs liés au patient lui-même (âge et comorbidités) ainsi que les facteurs liés à la maladie sont associés à la survie. Les comorbidités ont un impact significatif sur la survie globale, même en présence d'un pronostic péjoratif. Le score de comorbidités spécifique MDSCI et l'échelle plus globale CIRSG sont associés au pronostic. Une étude prospective est nécessaire pour confirmer ces résultats et déterminer le meilleur score de comorbidités en association avec les facteurs pronostiques caractéristiques de l'hémopathie.

Cependant, l'analyse des comorbidités, et des facteurs pronostiques propres à la maladie n'est probablement pas suffisante pour apprécier au mieux le rapport bénéfice-risque du traitement chez le sujet âgé. Cette analyse doit intégrer également le statut gérontologique du patient. En effet, le pronostic des patients âgés n'est pas uniquement corrélé à la polypathologie mais également aux facteurs de fragilité<sup>96</sup>, à l'existence d'une perte d'autonomie et de syndromes gériatriques. Le vieillissement est associé à une perte des réserves fonctionnelles de chaque organe pour maintenir son homéostasie face à un stress conduisant à un état de vulnérabilité puis de fragilité qui place le patient à plus haut risque de morbi-mortalité face à ce stress. La fragilité est un facteur indépendant de perte d'autonomie, de mortalité, d'hospitalisation, de syndromes gériatriques comme les chutes<sup>96</sup> et d'altération de qualité de vie<sup>170</sup>. Elle explique en partie l'hétérogénéité de la population âgée. La fragilité touche 15 à 20% de la population âgée de plus de 65 ans vivant à domicile.

Le concept de fragilité, d'autonomie et de comorbidités se recoupent mais sont des concepts distincts<sup>96</sup>. La fragilité est appréhendée par l'évaluation gériatrique standardisée qui permet une évaluation multidimensionnelle et multidisciplinaire du sujet âgé. Cette évaluation est basée sur l'évaluation de l'autonomie, de la cognition, de la nutrition, du social, du moral et des performances motrices<sup>171</sup>. En effet la sarcopénie et les performances motrices sont au cœur de la définition du phénotype de fragilité, même s'il existe plusieurs définitions cliniques de la fragilité. Le phénotype de fragilité proposé par Fried<sup>96</sup> et al. est basé sur la constatation que la perte des capacités fonctionnelles musculaires, la fatigue et la perte de poids involontaire placent le patient dans un état de vulnérabilité face à des événements péjoratifs. En revanche, l'équipe canadienne du Canadian Study of Health and Aging (CSHA)

de Rockwood définit la fragilité comme une cumulation de déficits identifiés dans l'évaluation gériatrique standardisée à partir de variables évaluant l'état de santé (pathologies, symptômes gériatriques, autonomie fonctionnelle...) <sup>172,173,174,175,176,177</sup>.

On voit ainsi les liens étroits qui existent entre fragilité et comorbidité. Dans le concept du phénotype de fragilité de Fried, fragilité et comorbidités sont des concepts distincts mais sont fortement associés : les comorbidités sont des facteurs de risque de fragilité et de perte d'autonomie. Dans le concept de fragilité de Rockwood, l'accumulation de déficits et de comorbidités dressent le tableau-même de fragilité, à travers une diminution progressive des réserves fonctionnelles.

La fragilité représente un facteur prédictif d'évènements péjoratifs et pourrait probablement permettre de prédire la tolérance des traitements du cancer et de mieux stratifier les sujets à risque et d'aider la décision thérapeutique. Dans la littérature traitant d'oncogériatrie, le concept de fragilité est émergent. Cependant il est souvent appréhendé comme une altération des facteurs gériatriques mesurés dans l'évaluation gériatrique standardisée et prédictifs d'évènements péjoratifs chez les patients traités pour cancer. Balducci définit la fragilité à partir des critères d'âge avancé (>85 ans), d'une altération de l'ADL et/ou de la présence de syndromes gériatriques <sup>78</sup>.

Des études portant spécifiquement sur le syndrome de fragilité paraîtraient intéressantes. Dépister les patients fragiles et mieux comprendre l'implication des facteurs de fragilité sur la tolérance et l'efficacité des traitements pourraient permettre d'adapter les thérapeutiques. En effet, la prévalence de la fragilité pourrait toucher près de 40% des patients de plus de 70 ans suivis et traités pour cancer <sup>178</sup>

Deux études récentes ont analysé l'impact de l'autonomie, de la qualité de vie et des facteurs de fragilité appréhendés par l'évaluation gériatrique sur le pronostic des patients âgés de plus de 60 ans traités pour une SMD et/ou une LAM <sup>159,179</sup>. Dans une cohorte de 107 patients de plus de 60 ans traités non intensivement par agent hypométhylant ou par soins de support pour une myélodysplasie ou pour une LAM <sup>159</sup>, l'altération du score de l'échelle d'autonomie ADL, l'altération de l'indice de performance et une augmentation de la fatigue évaluée par l'échelle de qualité de vie de l'EORTC QLQ-C30 étaient associées de façon indépendante à une moins bonne survie.



Dans une cohorte de 74 patients âgés de plus de 60 ans et traités par chimiothérapie intensive pour une LAM<sup>179</sup>, la présence d'une altération du score Modified Mini-Mental State Exam évaluant la cognition, et d'une perte des capacités physiques (évaluées par le Short Physical Performance Battery qui comprend la marche de 4m, le lever de chaise et l'équilibre) étaient des facteurs prédictifs indépendants importants de survie. On peut alors se poser la question de la pertinence de ces paramètres gériatriques chez les patients âgés de moins de 70 ans. Une étude prospective récente a montré la prévalence importante de la fragilité chez 166 patients jeunes âgés de 50 à 73 ans d'âge médian 58 ans avant allogreffe de moelle pour hémopathies malignes diverses<sup>180</sup>. Chez les 111 patients où la fragilité était évaluable par l'index de fragilité de Fried, les auteurs ont retrouvé 51% de patients pré-fragiles et 25% de patients considérés fragiles. Une proportion importante des patients avait un amaigrissement  $\geq 10\%$  en 6 mois (60%), était asthénique (31%), avait une vitesse de marche altérée (28%), ainsi qu'une altération de l'IADL (46%) alors que seulement 1% des patients avait un indice de performance ECOG $\geq 2$ , ce qui montre la sensibilité des paramètres gériatriques même chez des patients plus jeunes.

Une revue systématique récente<sup>181</sup> a étudié 15 études publiées dans la littérature qui ont comporté une évaluation gériatrique au cours des hémopathies. Cette revue souligne l'intérêt de l'évaluation gériatrique standardisée car en dépit d'un très bon indice de performance, la prévalence des atteintes gériatriques est élevée. L'altération des domaines gériatriques explorés dans l'évaluation gériatrique standardisée est associée à une moins bonne survie globale et à d'autres critères de jugement comme la toxicité à la chimiothérapie. Cette revue souligne l'importance notamment du statut nutritionnel, des capacités physiques et des comorbidités dans la prédiction de la survie globale des patients traités par chimiothérapie, ce qui a été retrouvé dans une étude prospective ayant inclus des patients traités pour une néoplasie solide ou une hémopathie maligne<sup>95</sup>. Il paraîtrait donc intéressant d'intégrer les éléments de cette évaluation multidimensionnelle dans l'évaluation des facteurs prédictifs de survie, de tolérance au traitement et de qualité de vie en association avec les facteurs pronostiques connus liés à l'hémopathie.

A notre connaissance, aucune étude prospective n'a étudié spécifiquement l'utilité respective des facteurs pronostiques liés à la maladie et ceux liés au terrain chez des sujets âgés de plus de 75 ans atteints de SMD ou de LAM. Or cette information pourrait permettre de mieux sélectionner les dimensions de l'évaluation gériatrique utiles à la prédiction du pronostic.

L'évaluation gériatrique semble donc utile pour guider la décision thérapeutique. Elle permettrait également la mise en place d'une intervention gériatrique ciblée<sup>182</sup>, qui semble être efficace dans l'amélioration de la survie, de l'autonomie, et de la qualité de vie chez les sujets âgés<sup>183,82</sup>. Cependant l'impact de l'intervention gériatrique sur le pronostic, la qualité de vie et la tolérance des traitements chez les patients âgés atteints de SMD ou de LAM n'est pas encore connu. Un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) lancé sous l'égide du docteur Charbonnier à Marseille est en cours d'inclusion pour déterminer si l'intervention gériatrique a un impact positif sur la survie, le statut fonctionnel et la qualité de vie des patients traités pour une LAM. Ceci souligne la nécessité et l'importance d'une coordination entre les oncologues et les gériatres à la fois pour la recherche clinique mais aussi pour la prise en charge personnalisée des patients.

## **Conclusion**

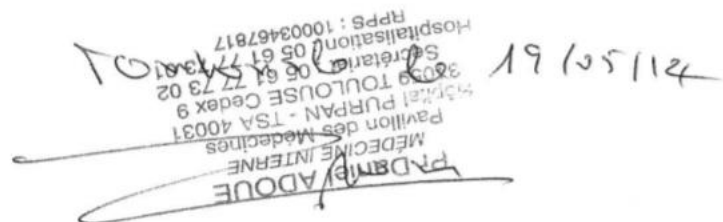
Les caractéristiques de l'hémopathie restent des facteurs prédictifs de survie globale indispensables chez le sujet âgé. Les comorbidités ont néanmoins un impact significatif sur le pronostic dans cette population. Elles devront être intégrées dans les études évaluant le pronostic des sujets âgés et être considérées dans la décision thérapeutique. L'amélioration des outils pronostiques chez le sujet âgé nécessitera la prise en compte des paramètres de l'évaluation gériatrique et de la fragilité. Seule une étude prospective et multicentrique permettra de préciser au mieux la capacité prédictive de survie globale de chacun de ces paramètres chez les sujets âgés pris en charge pour un SMD de haut risque ou une LAM. La prédiction de la toxicité et de l'impact sur la qualité de vie semble également cruciale chez le sujet âgé.

En oncologie, de nouvelles analyses moléculaires se développent permettant de définir des profils de plus en plus précis de patients ayant des pronostics et des réponses aux traitements distincts. Cette prise en compte du profil biologique tumoral aboutit à des traitements individualisés avec le développement des thérapies ciblées. L'apport de l'oncogériatrie dans la personnalisation des traitements est essentiel. En cernant au mieux le profil du sujet âgé, des traitements individualisés pourraient être proposés. Des études prospectives qui évaluent en même temps les caractéristiques de la maladie et celle du patient sont nécessaires pour pouvoir mieux définir les modalités thérapeutiques chez le sujet âgé et les particularités de prise en charge.

A la suite de ce travail, un projet de recherche clinique sous l'égide du Professeur Beyne-Rauzy est en cours d'élaboration. Ce projet a pour objectif la recherche des facteurs prédictifs de survie globale chez les sujets âgés suivis pour SMD de haut risque. Il devrait permettre de mieux préciser quels sont les outils de l'évaluation gériatrique les plus utiles à la prédiction du pronostic en combinaison avec les facteurs pronostiques connus liés à l'hémopathie.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Purpan

  
J.P. VINEL

  
FRANÇOIS/ADOUÉ  
MEDECINE INTERNE  
Pavillon des Médecines  
Hôpital PURPAN - TSA 40031  
3009 TOULOUSE Cedex 9  
Secrétariat 06 61 77 73 02  
Hospitalisation 05 61 77 38 01  
RPPS : 10003467817  
21/5/14

## Références bibliographiques

1. Rollison, D. E. *et al.* Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* **112**, 45–52 (2008).
2. Ma, X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am. J. Med.* **125**, S2–5 (2012).
3. Dores, G. M., Devesa, S. S., Curtis, R. E., Linet, M. S. & Morton, L. M. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* **119**, 34–43 (2012).
4. Cogle, C. R., Craig, B. M., Rollison, D. E. & List, A. F. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood* **117**, 7121–7125 (2011).
5. Craig, B. M., Rollison, D. E., List, A. F. & Cogle, C. R. Underreporting of myeloid malignancies by United States cancer registries. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* **21**, 474–481 (2012).
6. Adès, L., Itzykson, R. & Fenaux, P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet* (2014). doi:10.1016/S0140-6736(13)61901-7
7. Ferrara, F. & Schiffer, C. A. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet* **381**, 484–495 (2013).
8. Tong, H. *et al.* A Meta-Analysis of the Relationship between Cigarette Smoking and Incidence of Myelodysplastic Syndromes. *PLoS One* **8**, e67537 (2013).
9. Dreyfus, F., Adès, L. & Fenaux, P. *Les syndromes myélodysplasiques de l'adulte*. (John Libbey Eurotext, 2012).
10. Epling-Burnette, P. K. & List, A. F. Advancements in the molecular pathogenesis of myelodysplastic syndrome. *Curr. Opin. Hematol.* **16**, 70–76 (2009).
11. Jiang, Y. *et al.* Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood* **113**, 1315–1325 (2009).
12. Issa, J.-P. J. The myelodysplastic syndrome as a prototypical epigenetic disease. *Blood* **121**, 3811–3817 (2013).
13. Malcovati, L. *et al.* Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* **122**, 2943–2964 (2013).
14. Vardiman, J. W. *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* **114**, 937–951 (2009).
15. Valent, P. *et al.* Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk. Res.* **31**, 727–736 (2007).
16. Germing, U. *et al.* Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* **91**, 1596–1604 (2006).
17. Greenberg, P. *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* **89**, 2079–2088 (1997).
18. Greenberg, P. L. *et al.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* **120**, 2454–2465 (2012).
19. Schanz, J. *et al.* New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 820–829 (2012).
20. Mishra, A. *et al.* Validation of the revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* **88**, 566–570 (2013).
21. Lamarque, M. *et al.* The revised IPSS is a powerful tool to evaluate the outcome of MDS patients treated with azacitidine: the GFM experience. *Blood* **120**, 5084–5085 (2012).

22. Patnaik, M. M. *et al.* Monosomal karyotype in myelodysplastic syndromes, with or without monosomy 7 or 5, is prognostically worse than an otherwise complex karyotype. *Leukemia* **25**, 266–270 (2011).
23. Cluzeau, T. *et al.* Monosomal karyotype improves IPSS-R stratification in MDS and AML patients treated with Azacitidine. *Am. J. Hematol.* **88**, 780–783 (2013).
24. Gangat, N. *et al.* Evaluation of revised IPSS cytogenetic risk stratification and prognostic impact of monosomal karyotype in 783 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* **88**, 690–693 (2013).
25. Malcovati, L. *et al.* Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**, 3503–3510 (2007).
26. Welch, J. S. *et al.* The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell* **150**, 264–278 (2012).
27. Shen, Y. *et al.* Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* **118**, 5593–5603 (2011).
28. Cogle, C. R. *et al.* Functional integration of acute myeloid leukemia into the vascular niche. *Leukemia* (2014). doi:10.1038/leu.2014.109
29. Döhner, H. *et al.* Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* **115**, 453–474 (2010).
30. Bennett, J. M. *et al.* Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br. J. Haematol.* **33**, 451–458 (1976).
31. Grimwade, D. *et al.* The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* **92**, 2322–2333 (1998).
32. Grimwade, D. *et al.* The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* **98**, 1312–1320 (2001).
33. Breems, D. A. *et al.* Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**, 4791–4797 (2008).
34. Medeiros, B. C., Othus, M., Fang, M., Roulston, D. & Appelbaum, F. R. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood* **116**, 2224–2228 (2010).
35. Fang, M. *et al.* Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic cell transplantation. *Blood* **118**, 1490–1494 (2011).
36. Smith, M. L., Hills, R. K. & Grimwade, D. Independent prognostic variables in acute myeloid leukaemia. *Blood Rev.* **25**, 39–51 (2011).
37. Hasserjian, R. P. Acute myeloid leukemia: advances in diagnosis and classification. *Int. J. Lab. Hematol.* **35**, 358–366 (2013).
38. Becker, H. *et al.* Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 596–604 (2010).
39. Shen, Y. *et al.* Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* **118**, 5593–5603 (2011).
40. Greenwood, M. J. *et al.* Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma* **47**, 1245–1252 (2006).
41. Appelbaum, F. R. *et al.* Age and acute myeloid leukemia. *Blood* **107**, 3481–3485 (2006).

42. Leith, C. P. *et al.* Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood* **89**, 3323–3329 (1997).
43. Kantarjian, H. *et al.* Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* **106**, 1090–1098 (2006).
44. Kantarjian, H. *et al.* Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood* **116**, 4422–4429 (2010).
45. Juliusson, G. *et al.* Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* **119**, 3890–3899 (2012).
46. Krug, U. *et al.* Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet* **376**, 2000–2008 (2010).
47. Kantarjian, H. *et al.* Therapeutic advances in leukemia and myelodysplastic syndrome over the past 40 years. *Cancer* **113**, 1933–1952 (2008).
48. Estey, E. *et al.* Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* **109**, 1395–1400 (2007).
49. McClune, B. L. *et al.* Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 1878–1887 (2010).
50. VIDAZA - CT-6362 - vidaza\_-\_ct-6362.pdf. at <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/vidaza\\_-\\_ct-6362.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/vidaza_-_ct-6362.pdf)>
51. Fenaux, P. *et al.* Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* **10**, 223–232 (2009).
52. Seymour, J. F. *et al.* Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly ( $\geq 75$  years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **76**, 218–227 (2010).
53. Fenaux, P. *et al.* Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 562–569 (2010).
54. Kornblith, A. B. *et al.* Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **20**, 2441–2452 (2002).
55. Gore, S. D. *et al.* A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica* **98**, 1067–1072 (2013).
56. Al-Ali, H. K. *et al.* Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. *Leuk. Lymphoma* **53**, 110–117 (2012).
57. Al-Ali, H. K., Jaekel, N. & Niederwieser, D. The role of hypomethylating agents in the treatment of elderly patients with AML. *J. Geriatr. Oncol.* **5**, 89–105 (2014).
58. Pleyer, L. *et al.* Azacitidine in patients with WHO-defined AML -- results of 155 patients from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol* **6**, 32 (2013).
59. Thépot, S. *et al.* Azacitidine in untreated acute myeloid leukemia: A report on 149 patients. *Am. J. Hematol.* **89**, 410–416 (2014).
60. Nand, S. *et al.* A phase 2 trial of azacitidine and gemtuzumab ozogamicin therapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Blood* **122**, 3432–3439 (2013).

61. Registre des essais cliniques - Institut National Du Cancer. at <<http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/details-etude?idFiche=1527>>
62. Lübbert, M. *et al.* Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **29**, 1987–1996 (2011).
63. Lübbert, M. *et al.* A multicenter phase II trial of decitabine as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia judged unfit for induction chemotherapy. *Haematologica* **97**, 393–401 (2012).
64. Kantarjian, H. M. *et al.* Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 2670–2677 (2012).
65. DACOGEN Ins\_Avis 2\_CT12594 - CT-12594\_DACOGEN Ins\_Avis 2\_CT12594.pdf. at <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12594\\_DACOGEN%20Ins\\_Avis%20CT12594.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12594_DACOGEN%20Ins_Avis%20CT12594.pdf)>
66. Löwenberg, B. *et al.* On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **7**, 1268–1274 (1989).
67. Burnett, A. K. *et al.* A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* **109**, 1114–1124 (2007).
68. Jansen, A. J. G. *et al.* Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* **121**, 270–274 (2003).
69. Stanworth, S. J. *et al.* A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1771–1780 (2013).
70. Fröhling, S. *et al.* Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood* **108**, 3280–3288 (2006).
71. Quintás-Cardama, A. *et al.* Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* **120**, 4840–4845 (2012).
72. Ravandi, F. *et al.* Superior outcome with hypomethylating therapy in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome and chromosome 5 and 7 abnormalities. *Cancer* **115**, 5746–5751 (2009).
73. Cheson, B. D. *et al.* Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* **108**, 419–425 (2006).
74. Cheson, B. D. *et al.* Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **21**, 4642–4649 (2003).
75. Itzykson, R. *et al.* Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* **117**, 403–411 (2011).
76. Wheatley, K. *et al.* Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. *Br. J. Haematol.* **145**, 598–605 (2009).
77. Balducci, L. & Extermann, M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The oncologist* **5**, 224–237 (2000).

78. Balducci, L. & Extermann, M. Management of the frail person with advanced cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **33**, 143–148 (2000).
79. Balducci, L. & Extermann, M. A practical approach to the older patient with cancer. *Curr. Probl. Cancer* **25**, 6–76 (2001).
80. Extermann, M. Studies of comprehensive geriatric assessment in patients with cancer. *Cancer Control J. Moffitt Cancer Cent.* **10**, 463–468 (2003).
81. Repetto, L. *et al.* Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **20**, 494–502 (2002).
82. Extermann, M. *et al.* A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **49**, 69–75 (2004).
83. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 189–198 (1975).
84. Vellas, B. *et al.* The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif* **15**, 116–122 (1999).
85. KATZ, S., FORD, A. B., MOSKOWITZ, R. W., JACKSON, B. A. & JAFFE, M. W. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **185**, 914–919 (1963).
86. Lawton, M. P. & Brody, E. M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* **9**, 179–186 (1969).
87. Mathias, S., Nayak, U. S. & Isaacs, B. Balance in elderly patients: the 'get-up and go' test. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **67**, 387–389 (1986).
88. Podsiadlo, D. & Richardson, S. The timed 'Up & Go': a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* **39**, 142–148 (1991).
89. Vellas, B. J. *et al.* One-leg balance is an important predictor of injurious falls in older persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* **45**, 735–738 (1997).
90. Hurria, A. *et al.* Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **29**, 3457–3465 (2011).
91. Extermann, M. *et al.* Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* **118**, 3377–3386 (2012).
92. Laurent, M. *et al.* Assessment of solid cancer treatment feasibility in older patients: a prospective cohort study. *The oncologist* **19**, 275–282 (2014).
93. Aaldriks, A. A. *et al.* Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **79**, 205–212 (2011).
94. Wedding, U., Röhrig, B., Klippstein, A., Pientka, L. & Höffken, K. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **133**, 945–950 (2007).
95. Soubeyran, P. *et al.* Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 1829–1834 (2012).
96. Fried, L. P. *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **56**, M146–156 (2001).
97. Seo, P. H., Pieper, C. F. & Cohen, H. J. Effects of cancer history and comorbid conditions on mortality and healthcare use among older cancer survivors. *Cancer* **101**, 2276–2284 (2004).
98. Piccirillo, J. F. *et al.* The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **67**, 124–132 (2008).
99. Paleri, V. & Wight, R. G. Applicability of the adult comorbidity evaluation - 27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. *J. Laryngol. Otol.* **116**, 200–205 (2002).
100. Paleri, V. *et al.* Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol.* **46**, 712–719 (2010).



101. Grønberg, B. H. *et al.* Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* **1990** **46**, 2225–2234 (2010).
102. Extermann, M. Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer Control J. Moffitt Cancer Cent.* **14**, 13–22 (2007).
103. Kendal, W. S. Dying with cancer: the influence of age, comorbidity, and cancer site. *Cancer* **112**, 1354–1362 (2008).
104. Read, W. L. *et al.* Differential prognostic impact of comorbidity. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **22**, 3099–3103 (2004).
105. Extermann, M., Overcash, J., Lyman, G. H., Parr, J. & Balducci, L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **16**, 1582–1587 (1998).
106. Piccirillo, J. F., Tierney, R. M., Costas, I., Grove, L. & Spitznagel, E. L., Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **291**, 2441–2447 (2004).
107. Kiderlen, M. *et al.* Impact of comorbidity on outcome of older breast cancer patients: a FOCUS cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.* **145**, 185–192 (2014).
108. Lemmens, V. E. P. P. *et al.* Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *Br. J. Surg.* **92**, 615–623 (2005).
109. Firat, S., Byhardt, R. W. & Gore, E. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **54**, 357–364 (2002).
110. Caillet, P. *et al.* Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **29**, 3636–3642 (2011).
111. Firat, S., Pleister, A., Byhardt, R. W. & Gore, E. Age is independent of comorbidity influencing patient selection for combined modality therapy for treatment of stage III nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *Am. J. Clin. Oncol.* **29**, 252–257 (2006).
112. Hamaker, M. E. *et al.* Baseline comprehensive geriatric assessment is associated with toxicity and survival in elderly metastatic breast cancer patients receiving single-agent chemotherapy: results from the OMEGA study of the Dutch Breast Cancer Trialists' Group. *Breast Edinb. Scotl.* **23**, 81–87 (2014).
113. Asmis, T. R. *et al.* Age and Comorbidity As Independent Prognostic Factors in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trials. *J. Clin. Oncol.* **26**, 54–59 (2008).
114. Maestu, I. *et al.* Assessment of functional status, symptoms and comorbidity in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gemcitabine and vinorelbine. *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.* **9**, 99–105 (2007).
115. Moscetti, L. *et al.* Gemcitabine and cisplatin in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: impact of comorbidities on safety and efficacy outcome. *J. Chemother. Florence Italy* **17**, 685–692 (2005).
116. Garg, P., Rana, F., Gupta, R., Buzaianu, E. M. & Guthrie, T. H. Predictors of toxicity and toxicity profile of adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients. *Breast J.* **15**, 404–408 (2009).
117. Zauderer, M., Patil, S. & Hurria, A. Feasibility and toxicity of dose-dense adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **117**, 205–210 (2009).
118. Marinello, R. *et al.* Predictors of treatment failures during chemotherapy: A prospective study on 110 older cancer patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **48**, 222–226 (2009).
119. Janssen-Heijnen, M. L. G. *et al.* Comorbidity in older surgical cancer patients: influence on patient care and outcome. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* **1990** **43**, 2179–2193 (2007).

120. Lemmens, V. E. P. P. *et al.* Which comorbid conditions predict complications after surgery for colorectal cancer? *World J. Surg.* **31**, 192–199 (2007).
121. Birim, O., Kappetein, A. P., van Klaveren, R. J. & Bogers, A. J. J. C. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **32**, 12–23 (2006).
122. Terret, C., Castel-Kremer, E., Albrand, G. & Droz, J. P. Effects of comorbidity on screening and early diagnosis of cancer in elderly people. *Lancet Oncol.* **10**, 80–87 (2009).
123. McBean, A. M. & Yu, X. The underuse of screening services among elderly women with diabetes. *Diabetes Care* **30**, 1466–1472 (2007).
124. Beckman, T. J. *et al.* Screening mammogram utilization in women with diabetes. *Diabetes Care* **24**, 2049–2053 (2001).
125. Heflin, M. T., Oddone, E. Z., Pieper, C. F., Burchett, B. M. & Cohen, H. J. The effect of comorbid illness on receipt of cancer screening by older people. *J. Am. Geriatr. Soc.* **50**, 1651–1658 (2002).
126. Gupta, S. K. & Lamont, E. B. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* **52**, 1681–1687 (2004).
127. Gorin, S. S., Heck, J. E., Albert, S. & Hershman, D. Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* **53**, 1897–1904 (2005).
128. Fleming, S. T., Pursley, H. G., Newman, B., Pavlov, D. & Chen, K. Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer. *Med. Care* **43**, 132–140 (2005).
129. Gonzalez, E. C., Ferrante, J. M., Van Durme, D. J., Pal, N. & Roetzheim, R. G. Comorbid illness and the early detection of cancer. *South. Med. J.* **94**, 913–920 (2001).
130. Vulto, A. J. C. M. *et al.* The influence of age and comorbidity on receiving radiotherapy as part of primary treatment for cancer in South Netherlands, 1995 to 2002. *Cancer* **106**, 2734–2742 (2006).
131. Lee, L., Cheung, W. Y., Atkinson, E. & Krzyzanowska, M. K. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: a systematic review. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **29**, 106–117 (2011).
132. Wright, J., Doan, T., McBride, R., Jacobson, J. & Hershman, D. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. *Br. J. Cancer* **98**, 1197–1203 (2008).
133. Hermosillo-Rodriguez, J. *et al.* The effect of age and comorbidity on patient-centered health outcomes in patients receiving adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J. Geriatr. Oncol.* **4**, 99–106 (2013).
134. Firat, S., Bousamra, M., Gore, E. & Byhardt, R. W. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **52**, 1047–1057 (2002).
135. Extermann, M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **36**, 453–471 (2000).
136. De Groot, V., Beckerman, H., Lankhorst, G. J. & Bouter, L. M. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J. Clin. Epidemiol.* **56**, 221–229 (2003).
137. Extermann, M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **35**, 181–200 (2000).
138. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* **40**, 373–383 (1987).
139. Kurkjian, N., Kurkjian, C., Pant, S. & Tucker, P. Psycho-oncology: a brief history and case study. *J. Okla. State Med. Assoc.* **106**, 471–474 (2013).
140. Ferry, M. [Denutrition of elderly patients]. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* **48**, 303–308 (1990).
141. Linn, B. S., Linn, M. W. & Gurel, L. Cumulative illness rating scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* **16**, 622–626 (1968).

142. Miller, M. D. *et al.* Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* **41**, 237–248 (1992).
143. Parmelee, P. A., Thuras, P. D., Katz, I. R. & Lawton, M. P. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J. Am. Geriatr. Soc.* **43**, 130–137 (1995).
144. Meyerhardt, J. A. *et al.* Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **21**, 433–440 (2003).
145. Jeon, J. Y. *et al.* Impact of diabetes on oncologic outcome of colorectal cancer patients: colon vs. rectal cancer. *PloS One* **8**, e55196 (2013).
146. Van de Poll-Franse, L. V., Haak, H. R., Coebergh, J. W. W., Janssen-Heijnen, M. L. G. & Lemmens, V. E. P. P. Disease-specific mortality among stage I-III colorectal cancer patients with diabetes: a large population-based analysis. *Diabetologia* **55**, 2163–2172 (2012).
147. Daskivich, T. J. *et al.* Improved prediction of long-term, other cause mortality in men with prostate cancer. *J. Urol.* **186**, 1868–1873 (2011).
148. Groome, P. A. *et al.* Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. *Cancer* **117**, 3943–3952 (2011).
149. Wang, R., Gross, C. P., Halene, S. & Ma, X. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leuk. Res.* **33**, 1594–1598 (2009).
150. Oran, B. & Weisdorf, D. J. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica* **97**, 1916–1924 (2012).
151. Etienne, A. *et al.* Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer* **109**, 1376–1383 (2007).
152. Sperr, W. R. *et al.* Proposed score for survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Eur. J. Clin. Invest.* **43**, 1120–1128 (2013).
153. Sorrow, M. L. *et al.* Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* **106**, 2912–2919 (2005).
154. Sorrow, M. L. *et al.* Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**, 4246–4254 (2007).
155. Zipperer, E. *et al.* The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* **94**, 729–732 (2009).
156. Della Porta, M. G. *et al.* Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* **96**, 441–449 (2011).
157. Breccia, M. *et al.* Evaluation of overall survival according to myelodysplastic syndrome-specific comorbidity index in a large series of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* **96**, e41–42 (2011).
158. Silverman, L. R. *et al.* Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* **117**, 2697–2702 (2011).
159. Deschler, B. *et al.* Parameters detected by geriatric and quality of life assessment in 195 older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia are highly predictive for outcome. *Haematologica* **98**, 208–216 (2013).
160. Deschler, B., de Witte, T., Mertelsmann, R. & Lübbert, M. Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. *Haematologica* **91**, 1513–1522 (2006).
161. Such, E. *et al.* Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* **121**, 3005–3015 (2013).

162. Wedding, U. *et al.* Comorbidity in patients with cancer: prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **61**, 269–276 (2007).
163. Naqvi, K. *et al.* Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **29**, 2240–2246 (2011).
164. Daver, N. *et al.* Impact of comorbidities by ACE-27 in the revised-IPSS for patients with myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* **89**, 509–516 (2014).
165. Breccia, M. *et al.* MDS-specific comorbidity index is useful to identify myelodysplastic patients who can have better outcome with 5-azacitidine. *Haematologica* **97**, e2 (2012).
166. Wedding, U. *et al.* Impairment in functional status and survival in patients with acute myeloid leukaemia. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **132**, 665–671 (2006).
167. Sorrow, M. *et al.* Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer* **112**, 1992–2001 (2008).
168. Broderick, J. M., Hussey, J., Kennedy, M. J. & O' Donnell, D. M. Patients over 65 years are assigned lower ECOG PS scores than younger patients, although objectively measured physical activity is no different. *J. Geriatr. Oncol.* **5**, 49–56 (2014).
169. Extermann, M. Geriatric assessment with focus on instrument selectivity for outcomes. *Cancer J. Sudbury Mass* **11**, 474–480 (2005).
170. Chang, Y.-W. *et al.* Frailty and its impact on health-related quality of life: a cross-sectional study on elder community-dwelling preventive health service users. *PLoS One* **7**, e38079 (2012).
171. Extermann, M. & Hurria, A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**, 1824–1831 (2007).
172. Rockwood, K. *et al.* A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* **173**, 489–495 (2005).
173. Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J. & Rockwood, K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal* **1**, 323–336 (2001).
174. Song, X., Mitnitski, A. & Rockwood, K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J. Am. Geriatr. Soc.* **58**, 681–687 (2010).
175. Rockwood, K. & Mitnitski, A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin. Geriatr. Med.* **27**, 17–26 (2011).
176. Rockwood, K. *et al.* A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* **353**, 205–206 (1999).
177. Rockwood, K., Song, X. & Mitnitski, A. Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: evidence from the Canadian National Population Health Survey. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* **183**, E487–494 (2011).
178. Retornaz, F. *et al.* Usefulness of frailty markers in the assessment of the health and functional status of older cancer patients referred for chemotherapy: a pilot study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **63**, 518–522 (2008).
179. Klepin, H. D. *et al.* Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* **121**, 4287–4294 (2013).
180. Muffly, L. S. *et al.* Pilot study of comprehensive geriatric assessment (CGA) in allogeneic transplant: CGA captures a high prevalence of vulnerabilities in older transplant recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **19**, 429–434 (2013).
181. Hamaker, M. E., Prins, M. C. & Stauder, R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy—a systematic review. *Leuk. Res.* **38**, 275–283 (2014).
182. Kenis, C. *et al.* Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **24**, 1306–1312 (2013).
183. McCorkle, R. *et al.* A specialized home care intervention improves survival among older post-surgical cancer patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* **48**, 1707–1713 (2000).

# Annexes

## Annexe 1 : le Charlson Comorbidity Index (CCI)

Catégorie	Score	Critères à satisfaire
Infarctus du Myocarde (IM)	1	Antécédent d'IM documenté
Insuffisance Cardiaque (IC)	1	IC symptomatique avec réponse au traitement spécifique
Maladie vasculaire périphérique	1	Claudication intermittente, pontage artériel périphérique, gangrène, insuffisance artérielle aiguë, anévrisme non traité ( $\geq 6$ cm)
Accident vasculaire cérébral (AVC ; sauf hémiplégie)	1	AIT ou AVC +/- séquelles mineures
Démence	1	Déficit cognitif chronique
Maladie pulmonaire chronique	1	Dyspnée symptomatique due à une affection respiratoire chronique (dont asthme)
Connectivite	1	LED, polymyosite, connectivite mixte, PPR, PR modérée à sévère
Ulcère gastro-duodéal	1	ulcère nécessitant un traitement
Maladie hépatique légère	1	Cirrhose sans HTP, hépatite chronique
Diabète (sans complication)	2	Diabète sous thérapie médicamenteuse
Diabète avec atteinte d'organe cible	2	Rétino-, neuro-, néphro- pathie
Hémiplégie	2	Hémi- ou para- plégie
Maladie rénale modérée ou sévère	2	Créatininémie $>3$ mg/dl *, dialyse, transplantation, syndrome urémique
Tumeur solide secondaire (non métastatique)	2	Thérapie initiale $\leq 5$ dernières années ; exclure cancers cutanés hors mélanomes, carcinomes <i>in situ</i> du col utérin
Leucémie	2	LMC, LLC, LAM**, LAL, PV
Lymphome	2	Lymphomes de type +/- hodgkinien
Maladie hépatique modérée ou sévère	3	Cirrhose avec HTP
Tumeur solide secondaire métastatique	6	Métastase
SIDA	6	SIDA et complication(s) lié(es) au SIDA
<b>Score total =</b>		

*IM : infarctus du myocarde, IC : insuffisance cardiaque, AIT : accident ischémique transitoire, LMC : leucémie myéloïde chronique, LAL : leucémie aiguë lymphoïde, LLC : leucémie lymphoïde chronique, LED : lupus érythémateux disséminé, HTP : hypertension portale, PV : polyglobulie essentielle, PPR : pseudopolyarthrite rhizomélique, PR : polyarthrite rhumatoïde, LAM : leucémie aiguë myéloïde*

## Annexe 2 : le Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRSG)

<b>Systèmes (14)</b>	<b>Score de 0 à 4 (attribué à chaque système)</b>
Cardiaque	
Vasculaire	
Hématologique	
Respiratoire	
Ophtalmologique, ORL	
Gastro-intestinal Haut	
Gastro-intestinal Bas	
Hépatique, pancréatique, biliaire	
Rénal	
Génito-urinaire	
Musculaire et cutanéomuqueux	
Neurologique	
Endocrinien, métabolique, mammaire	
Psychiatrique	
<b>Score total (somme des scores individuels)</b>	
<b>Index de sévérité (score total / nombre de systèmes &gt;0)</b>	
<b>Nombre de catégories de score 3 ou 4</b>	

### Système de cotations

<b>Score = 0</b>	Pas de problème (dont guérisons de chirurgie mineure)
<b>Score = 1</b>	Problème actuel bénin (HTA traitée par règles hygiéno-diététiques) ou problème antérieur significatif (tuberculose, pneumothorax) ou chirurgie majeure non compliquée
<b>Score = 2</b>	Nécessitant un traitement de première intention (HTA traitée par monothérapie), incapacité ou morbidité modérée
<b>Score = 3</b>	Problème sévère ou chronique mal contrôlé (HTA sous bithérapie)
<b>Score = 4</b>	Problème extrêmement sévère ou insuffisance organique terminale ou altération fonctionnelle ou sensorielle sévère ou altération sévère de la qualité de vie

### Annexe 3 : le score Hematopoietic cell transplantation Comorbidity Index (HCTCI)

Comorbidité	Définition	Score
Arythmie	Fibrillation auriculaire ou flutter ou maladie du sinus auriculaire ou arythmies ventriculaires	1
Cardiaque	Coronaropathie ou insuffisance cardiaque congestive ou infarctus du myocarde ou fraction d'éjection ≤ 50%	1
Maladie inflammatoire intestinale	Maladie de Crohn ou RCH	1
Diabètes	Insulinothérapie ou hypoglycémiant oraux nécessaires (régime seul exclus)	1
Maladie vasculaire cérébrale	AIT ou AVC	1
Trouble psychiatrique	Dépression ou anxiété motivant une prise en charge spécifique	1
Hépatique, légère	Hépatite chronique, bilirubinémie > 1N et ≤ 1,5N, ou TGO ou TGP > 1N et ≤ 2,5N	1
Obésité	Index masse corporelle > 35 kg/m <sup>2</sup>	1
Infection	Poursuite nécessaire du traitement anti-infectieux après le J0 de la greffe	1
Rhumatologique	LED ou polymyosite ou connectivite mixte ou PPR ou PR	2
Ulcère gastro-duodénal	Nécessitant un traitement	2
Rénale, modérée ou sévère	Créatininémie > 2 mg/dl (soit > 177 μM)* ou dialyse ou transplant rénal antérieur	2
Pulmonaire, modérée	DLCO et/ou VEMS 66-80% ou dyspnée d'effort lors activité douce	2
Tumeur solide antérieure	Thérapie antérieure sans délai d'ancienneté, en excluant les cancers cutanés hors mélanomes	3
Cardiopathie valvulaire	A l'exception des prolapsus sur valve mitrale	3
Pulmonaire, sévère	DLCO et/ou VEMS ≤ 65% ou dyspnée de repos ou nécessitant une oxygénothérapie	3
Hépatique, modérée ou sévère	Cirrhose, bilirubinémie > 1,5N ou TGO ou TGP > 2,5N	3

RCH : rectocolite hémorragique, AIT : accident ischémique transitoire AVC : accident vasculaire transitoire, LED : lupus érythémateux disséminé, PPR : pseudopolyarthrite rhizomélique, PR : polyarthrite rhumatoïde, DLCO : diffusion du CO, VEMS : volume expiratoire maximum-seconde

#### Annexe 4 : le score Myelodysplastic syndrome Comorbidity Index (MDSCI)

Score MDSCI	Cotation
Atteinte cardiaque	2 points
Maladie hépatique modérée à sévère : cirrhose ou bilirubinémie >1,5N ou TGO/TGP >2,5N	1 point
Atteinte rénale créat >2mg/dl ou dialyse ou transplant rénal antérieur	1 point
Antécédent de néoplasie solide quelle que soit l'ancienneté en excluant les tumeurs cutanées sauf mélanome	1 point
Atteinte pulmonaire sévère : DLCO et/ou VEMS <65% ou dyspnée de repos, ou nécessité d'une oxygénothérapie.	1 point

Faible risque	Score total à 0
Risque intermédiaire	Score total à 1 ou 2
Risque élevé	Score total >2



---

**Impact of Comorbidities on Overall Survival in the Elderly with Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia Treated by Azacitidine**

---

**ABSTRACT**

Myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemias (AML) are common hematological disorders in the elderly. The aim of the study was to determine the impact of comorbidities on overall survival (OS) of patients aged 75 or over with high risk MDS or AML treated by azacitidine. We conducted a retrospective including 129 patients. Median overall survival was 13.5 months [CI95% 9.6-16.4]. Age (HR=1.06[1.01-1.11]), adverse cytogenetics (HR=2.15[1.42-3.25]), peripheral circulating blasts (HR=2.53[1.61-3.98]), and comorbidities measured by the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (HR=1.27[1.11-1.45]) independently predicted poorer OS. Response after 6 cycles was an independent factor for better OS (HR=0.29 [0.16-0.52]). Comorbidities have a negative impact on overall survival in this population. Prognosis factors based on disease status remain crucial in this population.

---

**TITLE :** Impact of Comorbidities on Overall Survival in the Elderly with Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia Treated by Azacitidine

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique – Médecine interne

---

**KEYWORDS :** Myelodysplastic syndromes, Acute myeloid leukemia, Elderly, Azacitidine, Comorbidities

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073  
Toulouse Cedex 7

---

**Directrice de thèse :** Odile BEYNE-RAUZY

---

**Impact des comorbidités sur le pronostic des patients âgés de plus de 75 ans traités par azacitidine pour myélodysplasie de haut risque ou leucémie aiguë myéloblastique**

---

**RESUME EN FRANÇAIS :**

Les myélodysplasies (SMD) et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) ont un pronostic péjoratif chez le sujet âgé. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact des comorbidités sur la survie globale des patients de plus de 75 ans traités par azacitidine pour SMD ou LAM. Nous avons inclus rétrospectivement 129 patients. La survie médiane était de 13,5 mois [IC95% 9,6-16,4]. Les facteurs prédictifs de moins bonne survie étaient la présence d'un caryotype défavorable (HR=2,15[1,42-3,25]), de blastes circulants (2,53[1,61-3,98]), l'âge (1,06[1,01-1,11]), les comorbidités mesurées par le Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (1,27[1,11-1,45]). La réponse au traitement (HR=0,29 [0,16-0,52]) était prédictif de meilleure survie. Les comorbidités ont un impact péjoratif dans la survie globale dans cette population. Les caractéristiques de l'hémopathie demeurent des facteurs pronostiques majeurs.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Impact of Comorbidities on Overall Survival in the Elderly with Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia Treated by Azacitidine

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique – Médecine interne

---

**MOTS-CLES :** Syndromes myélodysplasiques, Leucémies aiguës myéloblastiques, Sujet âgé, Azacitidine, Comorbidités

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073  
Toulouse Cedex 7

---

Directrice de thèse : Odile BEYNE-RAUZY