

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES

ÉCOLE

Année 2012

N°31

Limitation de traitement, comorbidités et personnes âgées

THÈSE DE DOCTORAT

Discipline : biologie, médecine et santé

Spécialité : médecine interne et gériatrie

Présentée

et soutenue publiquement par

Laure Lemarcis-de Decker

Le 7 novembre 2012, devant le jury ci-dessous

Pr Gilles Berrut Président de thèse

Pr Olivier Beauchet Co-directeur de thèse

Pr Jean Petermans Rapporteur

Pr Marc Verny Rapporteur

Pr Marc Paccalin Examineur

Pr Gilles Potel

Directeur de thèse

Résumé

La population mondiale, et en particulier celle des pays industrialisés, vieillit. Les individus sont donc de plus en plus âgés mais aussi de plus en plus comorbides. En effet, le vieillissement de l'individu est caractérisé par l'augmentation du nombre de comorbidités définies comme les entités médicales aiguës ou chroniques coexistant durant la prise en charge d'un patient ayant une pathologie index déterminée. Dans un contexte où les thérapies innovantes se développent, les praticiens ont constaté qu'il était nécessaire de réfléchir éthiquement aux bénéfices, pour ces patients âgés comorbides et souvent vulnérables, apportés par ces traitements. La décision de limitation de traitement définie par l'arrêt, la non augmentation ou la non introduction de thérapies nécessaires à la survie d'un individu, est une des conséquences de ces réflexions. Dans l'objectif d'une compréhension des caractéristiques, en particulier en lien avec l'âge et les comorbidités, des individus ayant eu une limitation de traitement, nous avons fait deux études observationnelles originales ainsi qu'une revue de la littérature et une méta analyse. Les résultats ont mis en évidence une association entre l'âge, les comorbidités et la décision de limitation de traitement. Toutefois, le caractère composite de l'ensemble de ces facteurs, responsable de résultats contradictoires, doit imposer la vigilance et la pondération dans nos conclusions. De nombreux travaux à la fois dans le domaine de la recherche mais aussi dans le domaine des pratiques sont donc encore nécessaires pour préciser cette problématique.

Mots clés : limitation de traitement, comorbidités, personnes âgées

Abstract

World population and in particular the industrialized countries aged. Individuals are increasingly older and more comorbidities. Indeed, the aging of the individual is characterized by the increased number of comorbidities defined as acute or chronic medical entities coexisting in the care of a patient with a disease index determined. In this context where innovative therapeutic were used, practitioners have found it necessary to think ethically profit of these treatments for vulnerability older patients. The treatment-limiting decisions defined to no start, increase, or continue life-supporting interventions is a consequence of these discussions. With the aim of understanding the particular characteristics related to age and comorbidities of individuals who have had a treatment-limiting decisions, we did two original observational studies and review and meta-analysis. The results showed an association between age, comorbidities and the treatment-limiting decisions. However, the composite nature of all these factors, responsible for conflicting results and questionable, should require alertness in our conclusions. Many studies both in research and in practices still needed to clarify this issue.

Key words : treatment-limiting decision, comorbidities, older patients

Sommaire

I. Préambule

II. Rationnel

II.1. Le vieillissement

II.1.1 Le vieillissement démographique

II.1.2. Le vieillissement épidémiologique

II.2. Les comorbidités : du concept à leur quantification

II.2.1. Définitions

II.2.2. L'évaluation des comorbidités

II.2.3. Les théories de l'évolution de l'état de santé des populations : liens entre comorbidités et mortalité

II.3. Les personnes âgées aux services d'accueil des urgences

II.3.1. Épidémiologie

II.3.2. État des lieux des urgences

II.3.3. La prise en charge des patients âgés aux urgences

II.4. La décision de limitation de traitement

II.4.1. L'émergence d'un concept

II.4.2. La décision de limitation de traitement en pratique

III. Méthodologie

III.1. Types d'études

III.1.1. Études 1 et 2

III.1.2. Étude 3

III.2. Population étudiée

III.2.1. Études 1 et 2

III.2.2. Étude 3

III.3. Facteurs étudiés

III.3.1. Étude 1

III.3.2. Étude 2

III.3.3. Étude 3

III.4. Critères de jugement

III.4.1. Études 1 et 2

III.4.2. Étude 3

III.5. Facteurs confondants

III.5.1. Évaluation des covariables de l'étude 1

III.5.2. Évaluation des covariables de l'étude 2

III.5.3. Évaluation des covariables de l'étude 3

III.6. Analyses statistiques

III.6.1. Études 1 et 2

III.6.2. Étude 3

IV. Études

V. Discussion

V.1. Les 2 études originales

V.1.1. Synthèse des résultats des 2 études originales

V.1.2. Deux études originales contradictoires, une réponse : la méthodologie

V.2. Résultats de l'étude 3, revue de la littérature et méta analyse

V.3. La décision de limitation de traitement et l'âge

V.3.1 Des résultats de la revue de la littérature et de la méta analyse discutables

V.3.2. Des raisons éthiques et méthodologiques confirmant ces résultats controversés

V.4. La décision de limitation de traitement et les comorbidités

V.4.1. La décision de limitation de traitement et le fardeau de comorbidités

V.4.2. La décision de limitation de traitement et les comorbidités individuelles

VI. Conclusions et perspectives

VII. Références

VIII. Annexes

I. Préambule

Le vieillissement de la population française va croître de manière exponentielle au cours des prochaines décennies en raison de l'arrivée à l'âge de la retraite de la génération des « Baby-boomers ». Ce vieillissement est dû essentiellement à une augmentation de l'espérance de vie aux âges avancés, possible grâce aux multiples progrès de la médecine moderne.

Nous sommes, du fait de ce vieillissement de la population, confrontés à quatre grandes transitions. La première est bien sûr *démographique* et fait référence à l'augmentation du nombre et de la proportion des personnes âgées de plus de 65 ans. La seconde est d'ordre *épidémiologique* et se caractérise par la formation d'un groupe de personnes âgées dénommées « fragiles » en raison d'attributs spécifiques médico-sociaux représentés par l'accumulation de pathologies chroniques évoluées, une perte de l'indépendance et de l'autonomie, et une modification des liens sociaux et familiaux. La troisième transition est d'ordre *économique* et est une conséquence directe des deux premières transitions. Elle correspond d'une part aux surcoûts financiers liés à la prise en charge médico-sociale des personnes âgées fragiles, et d'autre part au développement d'un nouveau secteur de l'économie reposant sur le développement de nouveaux services et de nouvelles technologies permettant la compensation des incapacités des personnes âgées malades. Enfin, la dernière transition est d'ordre *sociétal* et peut se résumer dans la question suivante : « quelle doit être la place de chaque acteur, qu'il soit politique, professionnel ou usager, dans l'amélioration de la qualité de vie et du bien vieillir des personnes âgées ? »

Vivre plus longtemps représente un gage de progrès mais aussi un défi constant si nous voulons parvenir à un âge avancé en conservant notre indépendance, notre autonomie et notre qualité de vie, cet objectif étant l'affaire de tous. Notre organisation sanitaire, sociale et économique doit s'adapter rapidement à ce nouvel objectif. La création récente en 2010 des Agences Régionales de Santé et le débat citoyen national sur la dépendance lancé en 2011, sont deux exemples de la réorganisation pour l'un et de la prise de conscience collective pour l'autre, actuellement en cours.

Nous avons aujourd'hui trois grands défis à relever. Le premier est celui de l'*efficacité* (c'est-à-dire la capacité d'une personne, d'un groupe ou d'un système à parvenir aux objectifs fixés) qui sous-tend la nécessité d'améliorer les réponses actuellement apportées pour notre organisation médico-sociale. Le second défi est celui de l'*efficience* (c'est-à-dire la qualité d'un rendement permettant de réaliser les objectifs avec l'optimisation des moyens engagés) qui

sous-tend une amélioration des performances du système. Enfin, le troisième défi est celui de l'éthique, c'est-à-dire d'établir les critères de références pour une pratique donnée afin de faire le meilleur choix possible face à une situation médicale complexe dans le respect des lois et d'autrui.

Le défi de l'éthique est devenu central dans la prise en charge médicale de la personne âgée. En effet, les situations rencontrées par les cliniciens sont de plus en plus complexes et aboutissent au dilemme de la limitation de traitement. Le groupe des personnes âgées, ayant d'un point de vue épidémiologique des attributs spécifiques, est à l'origine d'un changement de paradigme de la prise en charge des individus malades. En effet, elle est passée de la prise en charge ponctuelle d'une maladie aiguë chez un individu, à la prise en charge de plusieurs maladies chroniques évolutives génératrices d'incapacités sur plusieurs années. Jusqu'au siècle dernier, la mort comme aboutissement d'une prise en charge médicale était considérée par les médecins comme un échec. Sauver les patients était le seul but à atteindre. Avec la transition épidémiologique, les cliniciens sont amenés à changer leur objectif de soins. La lutte contre la mort n'est plus leur seul but, la qualité de fin de vie d'une personne étant apparue comme un nouvel objectif. C'est dans ce contexte qu'est apparu le concept de décision de limitation de traitement, reconnu par les praticiens et les politiques. Toutefois, la mise en œuvre des décisions de limitation de traitement s'est révélée difficile, en particulier dans les contextes d'urgences. Il est donc primordial d'aider les cliniciens travaillant dans les services d'urgences et confrontés de plus en plus régulièrement à ce type de décision. En effet, les données de la littérature ont montré que les patients âgés décédant aux urgences bénéficient dans 80% des situations de limitation de traitement.

Les facteurs influençant la décision de limitation de traitement sont peu connus. Les quelques études publiées montrent que l'avancée en âge et les maladies, qu'elles soient aiguës et/ou chroniques, sont des variables qui pèsent dans la prise de décision d'une limitation de traitement. Afin de mieux comprendre les déterminants de la décision de limitation de traitement chez la personne âgée, nous avons mené trois études. Les deux premières sont des études dites originales qui avaient pour objectif de déterminer l'influence des maladies chroniques et l'avancée en âge sur la prise de décision de la limitation de traitement dans une population de personnes décédées dans les services d'accueil des urgences. La troisième est une revue systématique de l'ensemble des études publiées sur les limitations de traitement, couplée à une méta analyse qui s'intéresse aux déterminants de cette pratique.

II. Rationnel

II.1. Le vieillissement

Le vieillissement se définit de manière générique comme le fait de devenir « vieux » (1). Chez l'homme, comme chez tout organisme vivant, il est dû à un phénomène biologique appelé sénescence reposant sur de nombreux mécanismes (2). A l'échelle individuelle, tout comme à celle d'un groupe d'individus, son expression est variable, ce qui explique en partie la diversité des approches utilisées pour appréhender les mécanismes et les conséquences du vieillissement (3). Pour le sujet qui nous intéresse, c'est-à-dire les relations entre le fait d'être une personne âgée, les comorbidités et la décision de limitation de traitement, il nous est apparu important dans un premier temps de définir la personne âgée d'un point de vue démographique et épidémiologique, afin de mieux appréhender l'expression clinique et les retentissements des pathologies aiguës et chroniques rencontrées au cours du vieillissement.

II.1.1 Le vieillissement démographique

L'étude du vieillissement démographique est l'une des approches possibles permettant d'analyser les mécanismes et les effets du vieillissement dans une population, c'est-à-dire un groupe d'individus, et dans le cas qui nous intéresse, celui des personnes âgées. Cette approche est nécessaire pour mieux comprendre, anticiper, prévenir ou limiter l'impact du vieillissement, ce qui permet la mise en place de politiques dans les domaines sanitaire et médico-social, qu'elles soient publiques et/ou privées.

II.1.1.1 Définition du vieillissement démographique

Le vieillissement démographique se caractérise par la croissance de la part des personnes âgées dans la population totale (4). Cette définition est en partie arbitraire du fait de la complexité à statuer sur un seuil d'âge définissant une personne âgée (4). En effet, le critère d'âge peut être biologique, civil ou social et ainsi être différent pour un même individu en fonction de la référence choisie (4). Toutefois, la définition la plus consensuelle est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé qui définit une personne âgée par un critère d'âge civil qui est supérieur ou égal à 60 ans (5).

Cette définition est responsable d'un possible paradoxe en termes de poids relatif du nombre de personnes âgées dans la population totale. En effet, dans une population vieillissante, alors que le nombre de personnes âgées est stable ou diminue, leur proportion peut augmenter si l'ensemble des effectifs des autres tranches d'âge diminue plus fortement (6). Cette notion de dynamique d'évolution des tranches d'âge par rapport aux autres souligne une nouvelle fois que la notion de référentiel est centrale dans la définition du vieillissement.

Il est de ce fait classique pour les démographes d'appréhender les mécanismes du vieillissement populationnel selon deux approches, l'une s'appliquant à une population unique, l'autre différentielle s'appliquant à deux populations que l'on compare (6) :

- Le degré de vieillissement d'une population donnée, défini comme un indicateur résumé de sa composition par âge.
- Le vieillissement différentiel d'une population par rapport à une autre qui est défini par l'écart entre leurs degrés de vieillissement.

II.1.1.2. Quel seuil d'âge pour le vieillissement démographique ?

La mesure du vieillissement est étroitement liée à la notion d'âge civil (3,4). Or, l'âge est une variable complexe dont la définition est inhérente à la situation que l'on étudie, comme nous l'avons précisé dans le chapitre II.1.1. L'âge peut être défini en fonction d'un seuil en lien avec une réalité biologique qui va être différente en fonction du temps et du lieu, le tout sur fond de croyances personnelles et populaires (3,4). Deux exemples peuvent imaginer ce constat à partir de l'âge civil d'un individu :

- On était considéré comme « vieux » en 1900 quand on avait 65 ans en France, ce qui n'est plus le cas en 2012.
- On est considéré comme « vieux » à 65 ans dans les pays sous-développés, ce qui n'est pas le cas dans les pays industrialisés.

Le fait d'être âgé peut également être défini en fonction du statut social, en lien la plupart du temps avec le passage d'une situation d'actif à passif (4). C'est cette approche qui définit la vieillesse selon l'Organisation Mondiale de la Santé (5). En effet, un individu est considéré comme vieux à partir de 60 ans, ce qui correspond le plus souvent au changement de son

statut socio-économique (5). Dans les pays industrialisés, l'âge du départ à la retraite est considéré comme un passage du 2^e âge au 3^e âge (4).

Ces définitions mettent en évidence que le degré de vieillissement d'une population est estimé la plupart du temps par la proportion de personnes au-dessus d'un seuil d'âge déterminé. Toutefois, comme nous l'avons vu, ce seuil d'âge est très disparate. C'est pour ce motif que G. Calot propose une mesure du vieillissement en lien avec l'âge ne dépendant pas d'un seuil unique : le vieillissement au voisinage d'un âge donné (6). Il est calculé pour tous les âges multiples de 5, de 60 à 90 ans. Cet indice permet à l'aide de différentiels de courbe, de comparer à deux dates le voisinage d'un âge et d'observer l'élévation de l'âge homologue. Par exemple, en France, l'âge homologue de 60 ans en 1995, est de 54.6 ans en 1950, ce qui conduit à un vieillissement de 3,6 ans de la population en 45 années (6).

II.1.1.3. Les facteurs responsables du vieillissement démographique

Les facteurs responsables du vieillissement d'une population sont au nombre de trois : la fécondité, la mortalité et les migrations (6). Ces facteurs se caractérisent par le fait qu'ils sont directement responsables d'une variation du nombre d'individus dans une tranche d'âge à une période donnée et/ou sur un territoire donné (6). Cette variation peut être à l'origine de conséquences opposées en fonction du temps. Par exemple, une forte fécondité à un temps t entraîne un recul du vieillissement. A $t+60$ ans, la courbe s'inverse en accentuant le vieillissement (6).

Les différentes études mettent en évidence un "poids" de ces trois facteurs (i.e. la fécondité, la mortalité et les migrations) différents dans le processus de vieillissement d'une population (7). En effet, la baisse de la fécondité semble être le principal moteur du vieillissement jusqu'à ce que l'espérance de vie (c'est-à-dire la durée de vie moyenne) d'une population atteigne 70 ans (7). À mortalité identique, la chute de la fécondité de six à deux enfants par femme entraîne une augmentation de 3 à 14% du nombre de personnes de plus de 65 ans (7) (**tableau 1**).

Taux brut de reproduction	Espérance de vie à la naissance						
	20 ans	30 ans	40 ans	50 ans	60 ans	70 ans	80 ans
3,0	3,2 %	3,1 %	3,0 %	3,0 %	2,9 %	3,0 %	3,6 %
2,0	5,8 %	5,5 %	5,9 %	6,0 %	5,9 %	6,1 %	7,5 %
1,5	8,5 %	8,7 %	9,0 %	9,1 %	9,2 %	9,6 %	11,9 %
1,0	13,4 %	14,2 %	14,9 %	15,4 %	15,6 %	16,5 %	20,2 %
0,8	16,5 %	17,8 %	18,9 %	19,8 %	20,1 %	21,2 %	25,9 %

Tableau repris de Léridon, Toulemon (1997).

Tableau 1. Proportion des 65 ans et plus en fonction des niveaux de fécondité et de mortalité

La baisse de la mortalité est un facteur intervenant dans un deuxième temps dans l'évolution démographique d'une population vieillissante. En effet, en intervenant à tous les âges de la vie, chez l'enfant comme chez la population plus âgée, elle peut ne pas avoir d'impact sur le vieillissement global de la population (7). Toutefois, dans les populations occidentales, les gains en termes de survie aux âges précoces de la vie sont faibles à notre époque, à la différence de ceux intervenant aux âges avancés. La baisse de la mortalité est alors responsable, dans ce contexte, d'un vieillissement démographique augmentant l'espérance de vie des patients âgés et d'un vieillissement de la population (7).

Enfin, le flux migratoire, 3^{ème} variable, est le plus souvent un facteur d'ajustement pour répondre aux aléas des situations de crises telles que les guerres. En effet, les migrations internationales interviennent peu dans le vieillissement d'une population (6). Pour autant, leur effet n'est pas totalement négligeable (6). En France par exemple, de la fin de la deuxième guerre mondiale jusqu'en 1996, les migrations essentiellement constituées de jeune actifs ont quelque peu freiné le vieillissement de la population (- 1 an en valeur absolue) (6). Pour autant, les projections envisagent une diminution de ce phénomène, probablement en lien avec les politiques migratoires, avec un impact sur le vieillissement évalué stable à 0,5 année (6). Toutefois, à l'échelle locale, le flux migratoire a un impact pouvant être plus important. Les flux migratoires peuvent en effet être source de vieillissement ou de rajeunissement dans une région (8).

II.1.1.4. Évolution de la population mondiale

La population mondiale est jeune. En effet, en 2000 la moitié de la population mondiale avait un âge moyen de moins de 26,5 ans (3). Jusqu'au XVIII^e siècle la pyramide des âges avait une forme superposable de triangle isocèle dans l'ensemble des pays du monde, base large (forte natalité) et sommet fin (forte mortalité). C'est au moment de la transition démographique au XIX^e siècle que l'uniformité démographique mondiale a commencé à disparaître (3)

Deux mondes se sont alors opposés démographiquement, les pays dits "développés" et ceux dits « sous-développés », la notion de développement d'un pays renvoyant plus à sa composante socio-économique qu'à l'âge de sa population. En effet, la base de la pyramide des âges est devenue large dans les pays « sous-développés » et plus fine pour « les pays développés » (figure 1). Toutefois, la pyramide des âges mondiale, même si elle a commencé à se modifier et même si elle tend vers une forme rectangulaire, garde de nos jours la forme d'un triangle isocèle (**figure 1**) (3,9).

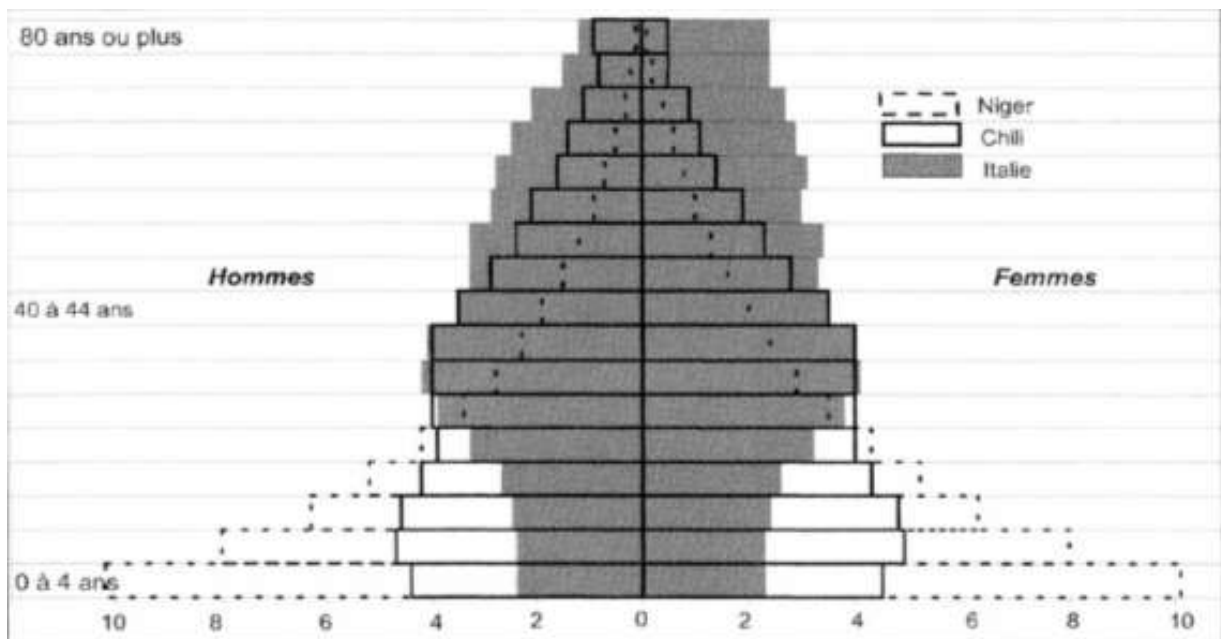


Figure 1. Comparaison de la pyramide des âges de l'Italie, du Chili et du Niger

Pourtant, cette morphologie de la pyramide des âges d'après les projections va rapidement changer au cours des prochaines années (7). En effet, la population dans les pays en « voie de

développement » va vieillir très rapidement en comparaison à la population des pays développés. On estime, par exemple, que les effectifs des plus de 65 ans vont plus que doubler dans les régions du sud, alors que l'augmentation sera de 36% en Europe (**figure 2**) (7).

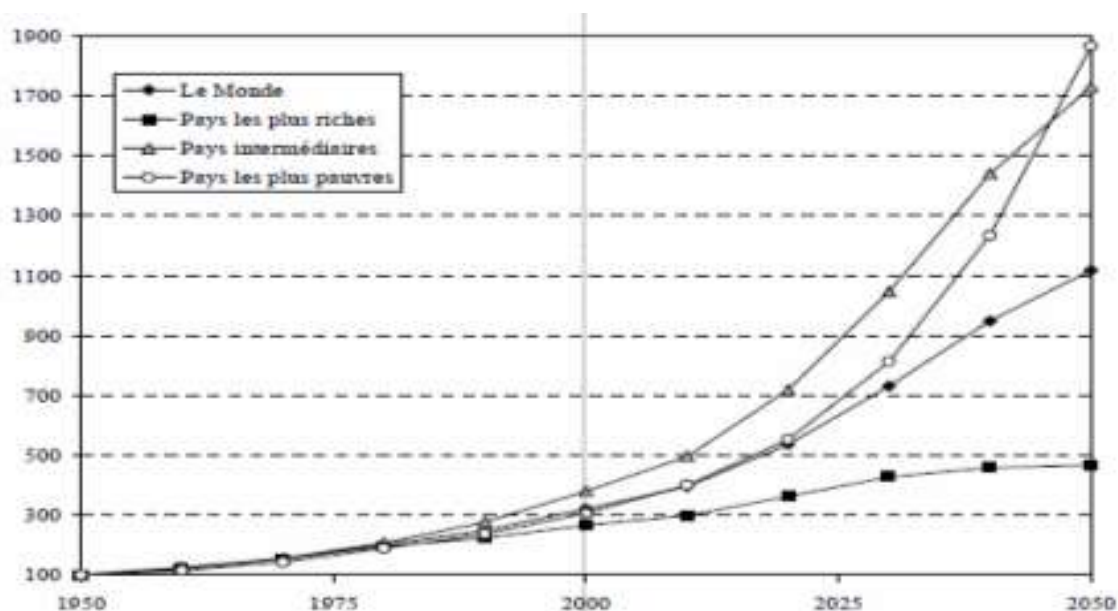


Figure 2. Le rythme de l'évolution du nombre de personnes âgées de plus 65 ans

Le vieillissement de la population mondiale va donc s'accélérer avec une inversion de tendance à l'âge de 30 ans (décroissance du nombre d'individus de moins de 30 ans avec augmentation des individus au-dessus de cet âge).

II.1.1.5. Évolution de la population française

En France, la fécondité et la mortalité sont les deux facteurs qui interviennent le plus sur le processus du vieillissement démographique à la différence des flux migratoires, et ce, quelle que soit la période considérée (6). En effet, au cours des siècles antérieurs, la démographie a été rythmée par une fécondité et une mortalité fortes. Au XIX^e siècle, une transition démographique s'est effectuée. Il a été noté une baisse de la mortalité, associée à une baisse de la fécondité, responsable d'un élargissement au sommet et d'un rétrécissement à la base de la

pyramide des âges (6). Cet élargissement du sommet de la pyramide a été défini comme un vieillissement par le sommet. Le rétrécissement de la base de la pyramide, lui, a été défini comme un vieillissement par la base (6).

Cette transition démographique a été un temps compensée par une baisse première de la mortalité infantile (6). Cette baisse, secondaire aux traitements des eaux usées, à l'amélioration des progrès de la médecine avec l'arrivée des antibiotiques, a été responsable d'une atténuation de l'effet baisse de la fécondité sur les courbes de vieillissement. Pourtant, avec le temps, la marge de variation relative à cette baisse de la mortalité infantile est devenue très faible (6). En revanche, la meilleure prise en charge des pathologies chroniques a permis de prolonger la vie et de diminuer la mortalité des adultes d'âge moyen, puis celle des personnes âgées, élargissant ainsi le sommet de la pyramide des âges (6).

En conclusion, le vieillissement par le sommet semble, d'après les démographes, le profil évolutif des prochaines années du vieillissement en France (**figure 3**) (6).

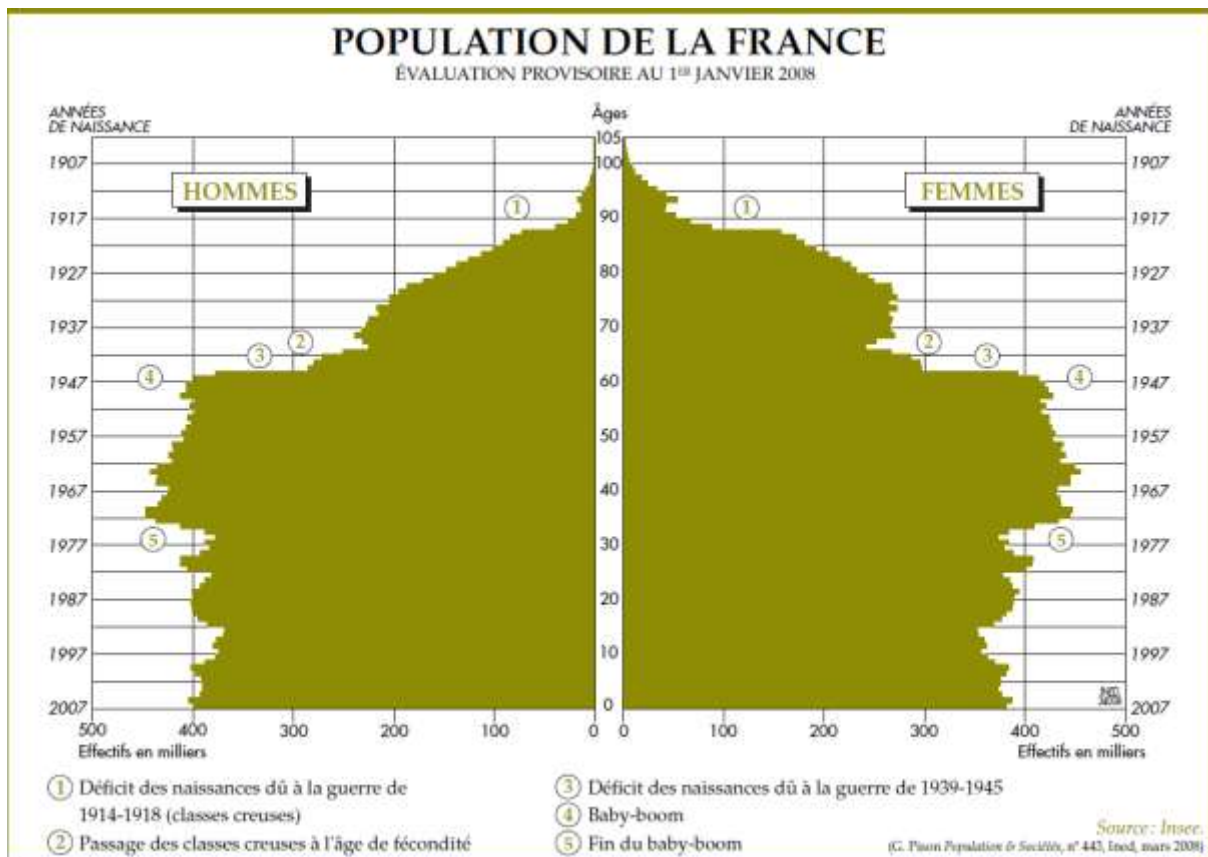


Figure 3. Pyramide des âges en 2008

Si les facteurs mortalité et fécondité sont des variables prédominantes à l'échelle du territoire de la France, à un niveau plus local tel que les régions, le flux migratoire peut intervenir de façon au moins aussi importante (8). En effet, dans une population locale où les taux de fécondité et de mortalité sont identiques à la population générale, une immigration ou émigration peut modifier le vieillissement démographique d'un territoire géographique. À titre d'exemple, nous pouvons citer l'exode des jeunes des campagnes vers les villes et l'afflux des plus âgés sur les littoraux atlantique et méditerranéen (8). Ces phénomènes migratoires ont permis de distinguer trois grands types de vieillissement des régions en France (10) :

- Type 1 correspondant à une réduction du vieillissement lié au renouvellement des classes d'âge les plus jeunes (exode des jeunes des campagnes vers les villes et faible attractivité des personnes âgées dans des régions telles que l'Île-de-France).
- Type 2 correspondant à une augmentation du vieillissement lié à des flux migratoires interrégionaux. C'est le cas de notre région des Pays de la Loire, ce type étant lié à un tropisme de la côte atlantique.
- Type 3 correspondant à une augmentation du vieillissement d'une population d'individus sur place telle que celle de la région Centre.

En termes de chiffres, l'effectif de la population française était en janvier 2010 estimé à 64,7 millions d'habitants (11). En 60 ans, la population Française métropolitaine a augmenté de plus de 50% (11). La projection faite par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) estime que la population française comptera 70,7 millions d'habitants en 2040 (11).

Le nombre de personnes de 60 ans et plus a augmenté de 5,9 à 12 millions entre 1931 et 1999 (6). En 2000, les plus de 60 ans représentent 21% de la population française, les plus de 75 ans 7,8% et les plus de 85 ans 2,5% (1). Selon les projections, on estime que plus d'une personne sur 3 aura plus de 60 ans en 2050 (12). Les personnes de plus de 60 ans représenteront 31,9 % de la population globale. Dans cette tranche d'âge, ce sont les plus de 85 ans qui subiront l'augmentation la plus forte. En effet, on estime que le nombre de personnes âgées de plus de 85 ans va être multiplié par trois entre 2010 et 2040 (**figure 4**) (11).

Ce vieillissement de la population va modifier la répartition par âge de la population française essentiellement en augmentant la proportion de personnes de plus de 60 ans (13).

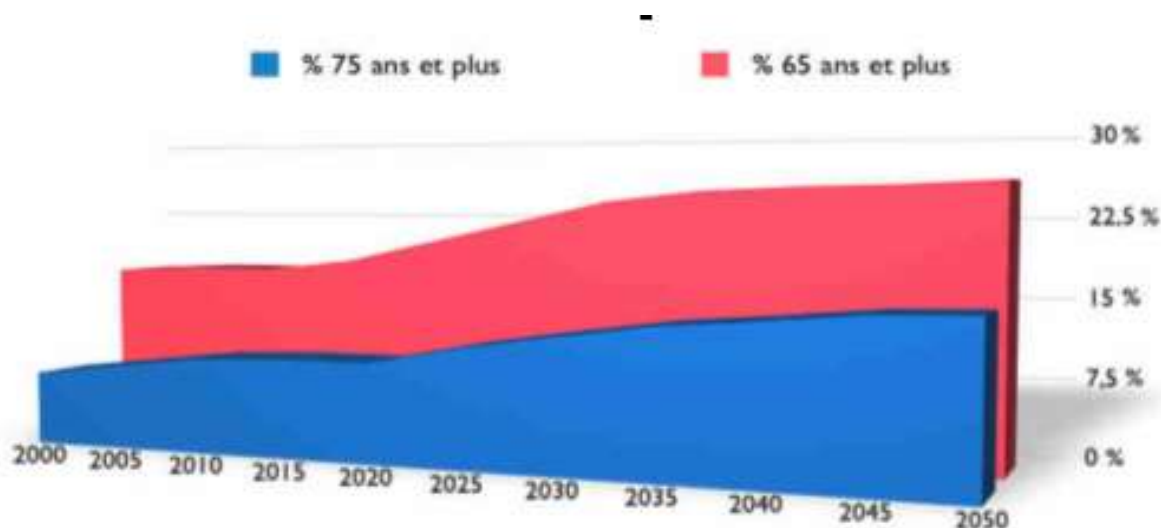


Figure 4. Évolution des personnes âgées de 65 ans et plus en France de 1901 à 2060.

II.1.1.6. La population âgée dans la région des Pays de la Loire

La population de la région des Pays de la Loire a été estimée en 2008 à 3,5 millions d'habitants (11). Au cours des dernières années, l'accroissement de la population a été important, avec une augmentation de 55% entre 1999 et 2006 (11). Selon les projections estimées par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), la population de la région des Pays de la Loire devrait avoisiner 4,4 millions d'habitants, soit 900 000 personnes supplémentaires par rapport à 2007 (11). La région des Pays de la Loire fera alors partie des régions au plus fort développement démographique en France (11).

La population des plus de 60 ans devrait connaître une progression de 83% d'ici 2040 (11). Cet accroissement sera plus fort que l'accroissement national dans cette tranche d'âge (65%), ce qui fera de la région des Pays de la Loire un modèle de vieillissement accéléré. L'effectif des 85 ans et plus devrait être multiplié par 3,2 d'ici 2040 passant de 75 000 à 246 000 personnes (11).

Le vieillissement démographique

Le vieillissement démographique se caractérise par la croissance de la part des personnes âgées dans la population totale (4). La mesure du vieillissement est donc étroitement liée à la notion d'un âge seuil qui se modifie en fonction des situations étudiées (biologiques, médicales, sociales...) (3,4). Les facteurs responsables du vieillissement d'une population sont au nombre de trois : la fécondité, la mortalité et les migrations (6). Ces facteurs se caractérisent par le fait qu'ils sont directement responsables d'une variation du nombre d'individus dans une tranche d'âge à une période donnée et/ou sur un territoire donné (6). La population mondiale est jeune (3). Toutefois, le vieillissement de la population mondiale va s'accélérer avec une inversion de tendance à l'âge de 30 ans (décroissance du nombre d'individus de moins de 30 ans avec augmentation des individus au-dessus de cet âge). En France, comme dans les Pays de la Loire, la transition démographique responsable d'un vieillissement de la population s'est faite au XIX^e siècle. En conséquence, la proportion de personnes âgées de plus de 60 ans n'a cessé d'augmenter avec pour résultat un élargissement par le sommet de la pyramide des âges.

II.1.2. Le vieillissement épidémiologique

Parallèlement et de manière complémentaire au vieillissement démographique, l'approche épidémiologique tente de fournir les données permettant de mieux comprendre les effets du vieillissement sur l'état de santé d'une population afin d'adapter les moyens de santé et les approches éthiques aux besoins des populations. Derrière les données brutes des prévisions, des estimations et des chiffres, n'oublions pas que nous parlons d'hommes et de femmes.

Comme nous l'avons décrit plus haut, le vieillissement de la population est l'un des faits marquants du XX^e et du début de ce XXI^e siècle. Il devient donc urgent de se préoccuper des effets du vieillissement sur l'état de santé des individus du 3^e millénaire. Un nombre croissant d'individus atteint et atteindra un âge où la prévalence des maladies aiguës et surtout chroniques incapacitantes sera élevée. Ce fait soulève le problème crucial de la qualité de la vie de l'homme et de la femme âgés, notamment en ce qui concerne l'indépendance, l'autonomie, l'interaction sociale et la participation à la vie communautaire.

II.1.2.1. Espérance de vie avec et sans incapacités

L'espérance de vie se définit comme la durée de vie moyenne d'un individu (14). Intimement liée à la notion de mortalité, il ne s'agit pas d'un indicateur de mortalité. Elle reflète quand elle augmente la possibilité pour un groupe d'individus de pouvoir vivre plus longtemps. L'espérance de vie est utilisée par les cliniciens comme un marqueur du temps qui reste à vivre par rapport à un état donné. Nous vivons de plus en plus longtemps en partie grâce aux progrès de la médecine en termes de prévention, de diagnostic et de traitement des maladies. Ces progrès sont à l'origine d'un changement de paradigme de la prise en charge médicale où la variable qualité de vie du temps restant est devenue centrale. Nous sommes donc passés d'un objectif quantitatif à un objectif combiné qualitatif. Cette nouvelle variable introduite dans l'équation est à l'origine d'un nouveau questionnement pour le clinicien qui est celui des décisions de limitation de traitement motivées par une réflexion bénéfices/risques des thérapeutiques chez la personne âgée. Afin d'avoir le plus d'éléments objectifs possibles pour comprendre et trouver une réponse à ce nouveau questionnement, il nous est apparu important de développer les concepts d'espérance de vie sans et avec incapacités, et d'identifier les principales pathologies rencontrées chez les personnes âgées, pour enfin arriver au concept plus global de fragilité.

II.1.2.1.1. Espérance de vie à la naissance : avantage aux femmes

En France, entre 1950 et 2000, l'espérance de vie à la naissance des femmes a augmenté de 20 ans et celle des hommes de 18 ans (14). La différence d'espérance de vie à la naissance entre les hommes et les femmes est de 3 ans en Asie et en Afrique, de 7 ans en Amérique du Nord et de 8 ans en moyenne en Europe (15). Concernant les pays développés, l'ensemble des études publiées ces vingt dernières années montre un accroissement régulier de l'espérance de vie à la naissance avec une différence persistante entre les hommes et les femmes (**figure 3**). Toutefois, il faut noter que l'espérance de vie à la naissance des hommes tend à progresser plus que celle des femmes (16-18). En 1990, dans les pays développés, elle était de 81 ans pour les femmes et 72 ans pour les hommes. En 2050, elle sera de 90 ans pour les femmes et de 82 ans pour les hommes. En France, les hommes représenteront alors 42 % des plus de 60 ans et 35 % des plus de 85 ans.

II.1.2.1.2. Espérance de vie aux âges avancés : les femmes vivent toujours plus longtemps que les hommes

En dehors de l'espérance de vie à la naissance, l'espérance de vie aux âges élevés est un indicateur fondamental de santé publique. En effet, ce paramètre est le plus intéressant pour toutes les questions de décision de limitation de traitement comparé à celui de l'espérance de vie à la naissance. Le Japon, la France, l'Australie, le Canada et les pays scandinaves ont les espérances de vie aux âges élevés les plus longues (16). Aujourd'hui dans les pays de l'OCDE, les hommes ont une espérance de vie aux âges avancés inférieure à celle des femmes. A titre d'exemple en France en 2000, le rapport femmes/hommes était de 1.08 pour la tranche d'âge 60-64 ans, de 1.79 pour la tranche 80-84 ans et de 3.25 après 90 ans. Cependant, il existe des variations en fonction des pays. Le rapport peut varier de 5 femmes pour 1 homme en France, Autriche, Finlande à 2 femmes pour un homme en Grèce dans la population des plus de 95 ans.

II.1.2.1.3. Espérance de vie sans incapacité

II.1.2.1.3.1 Définition

La présence d'affections multiples rend difficiles la description et la mesure de l'état de santé de la population âgée. C'est pour cette raison qu'un nouvel indicateur a été développé. Il s'agit de l'espérance de vie sans incapacité qui représente le nombre d'années que le sujet peut espérer vivre sans limitations fonctionnelles (19). Les incapacités résultent de déficiences d'organes et génèrent les handicaps. La mesure de l'espérance de vie sans incapacité reste difficile et se base sur l'évaluation des limitations fonctionnelles qui permettent d'apprécier de manière synthétique les besoins généraux d'une population en termes de santé et de soins, de suivre l'évolution et de mesurer les effets des soins médicaux et des services associés (19).

II.1.2.1.3.2. Étiologies des incapacités du sujet âgé

Les incapacités résultent des effets du vieillissement physiologique et pathologique. Quel que soit le sexe, la fin de la période de vie sans incapacité est dominée par les manifestations de la

sénescence des fonctions cérébrales notamment mnésiques, sensorielles, cardiovasculaires et de l'appareil locomoteur. L'association des effets des maladies chroniques provoque les incapacités et les handicaps. Les affections chroniques décrites ci-dessous, responsables d'incapacité, sont comparables dans les deux sexes, en dehors des affections musculo-squelettiques qui sont plus fréquentes chez la femme (20,21).

II.1.2.1.3.3. Différences liées aux tranches d'âge

Dans les pays développés, où cette mesure peut être effectuée avec une homogénéité raisonnable, l'espérance de vie sans incapacité « modérée » représente entre 50 et 80 % de l'espérance de vie à 65 ans. À cet âge, la population des pays de l'OCDE peut donc s'attendre à passer un bon nombre d'années en bonne santé. Dans la plupart des pays, quel que soit le sexe, l'espérance de vie sans incapacité dans la tranche d'âge 65-80 ans augmente, comparée aux années précédentes, alors qu'elle diminue au-delà de 80 ans (16, 22).

En France en 2011, la prévalence de la dépendance était estimée à 1,2 millions d'individus (13). L'âge de l'entrée dans la dépendance était mesuré à 79 ans pour les hommes et 83 ans pour les femmes (13), son incidence augmentant fortement après 80 ans pour atteindre un taux évalué à 42 % après 90 ans (13). Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer la réduction des incapacités avant 80 ans. Elle résulte d'une amélioration de l'état de santé, elle-même conséquence d'une meilleure alimentation, de la pratique d'une activité physique, d'une amélioration des interventions médicales ainsi que d'une éducation sanitaire associée à une plus grande capacité de prise en charge par la personne elle-même.

II.1.2.1.3.4. Perspectives

Du fait de la diminution des incapacités dans la tranche d'âge 65-80 ans, aux États-Unis comme dans le reste des pays développés, la proportion de patients âgés handicapés diminue (23). Si la même diminution observée dans les 17 dernières années (-1,1% /an) se poursuit, il y aura en 2050, pour une population âgée considérablement plus importante, le même nombre de patients âgés handicapés que maintenant (24). Cette perspective optimiste doit être pondérée par l'augmentation de l'espérance de vie aux âges avancés. De ce fait, la proportion des personnes de plus de 85 ans souffrant d'incapacité va s'accroître par un phénomène de

compression des morbidités, et par conséquent la proportion de patients âgés handicapés devrait augmenter. En effet, les projections évaluent un âge d'entrée dans la dépendance qui serait en 2040 de 85 ans pour les hommes et 88 ans pour les femmes et une augmentation de 10 à 20% du taux de personnes dépendantes en 10 ans (13).

Actuellement, en France, l'espérance de vie sans incapacité progresse plus vite que la longévité (c'est-à-dire la durée de vie maximale), notamment chez les hommes (11). De ce fait, les hommes, lorsqu'ils vivent suffisamment vieux, sont en moyenne plus autonomes que les femmes de même âge. A titre d'exemple, le taux d'institutionnalisation des hommes, c'est-à-dire le rapport entre les hommes en institution et le nombre total d'hommes du même âge, devient très inférieur à celui des femmes de même âge après 75 ans. Il est moitié moins élevé pour les octogénaires qui représentent le tiers de l'ensemble des personnes résidant en institution.

L'amélioration de la qualité de vie à 60 ans contrebalancée par la dépendance après 80 ans explique la nécessité d'enrayer l'incapacité et de maintenir les niveaux fonctionnels les plus élevés possible dans la population âgée (25, 26). Il en résulte que toute démarche préventive visant à améliorer l'état de santé de tout individu, quel que soit son sexe et son âge, est importante. Favoriser la croissance et le développement de l'enfant, prévenir et traiter les maladies, tout en limitant leurs séquelles, sont autant d'interventions qui éviteront ou retarderont les incapacités à un âge avancé.

II.1.2.2 État de santé d'une population vieillissante : les principales pathologies rencontrées

II.1.2.2.1. Dans les pays en développement

La possibilité d'atteindre un âge avancé modifie le profil des pathologies rencontrées chez un individu et/ou un groupe d'individus. Les changements sont plus importants dans les pays en développement où l'émergence des maladies non transmissibles se combine essentiellement aux problèmes des maladies transmissibles et de la malnutrition (22). En 2020, les trois quarts des décès dans les pays en développement pourraient être liés aux maladies accompagnant le

vieillesse. La plus grande partie sera due à des maladies non transmissibles comme les maladies de l'appareil circulatoire, le cancer et le diabète (**Figure 5**) (18, 22).

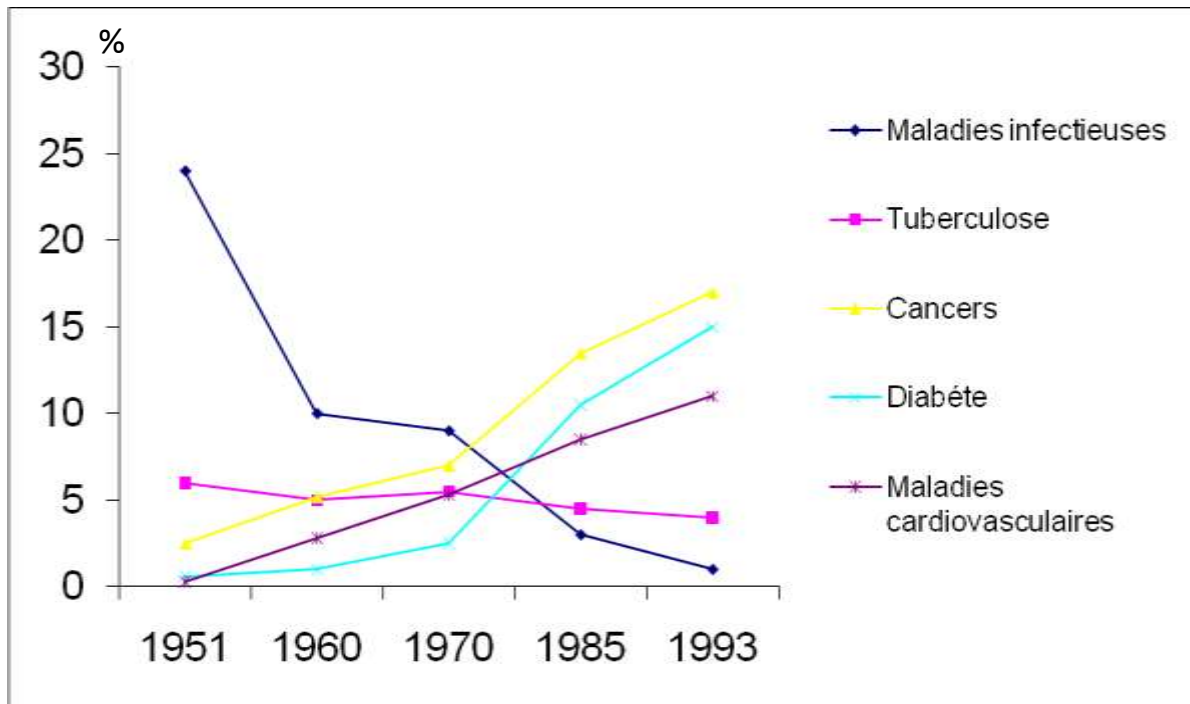


Figure 5. Évolution des causes de décès des hommes vivant au Mexique entre 1951 et 1993 (15)

II.1.2.2.2 Dans les pays développés

Dans les pays développés, on estime que parmi les personnes âgées de 65 ans et plus, 80 % ont au moins une maladie chronique (15, 16). Les principales maladies chroniques rencontrées au cours du vieillissement dans les pays développés sont les pathologies ostéo-articulaires, les maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle notamment), le diabète, les broncho-pneumopathies chroniques obstructives, les accidents vasculaires cérébraux, les pathologies néoplasiques, les pathologies mentales (démence et dépression) et la déficience visuelle (**figure 6**) (15, 18).

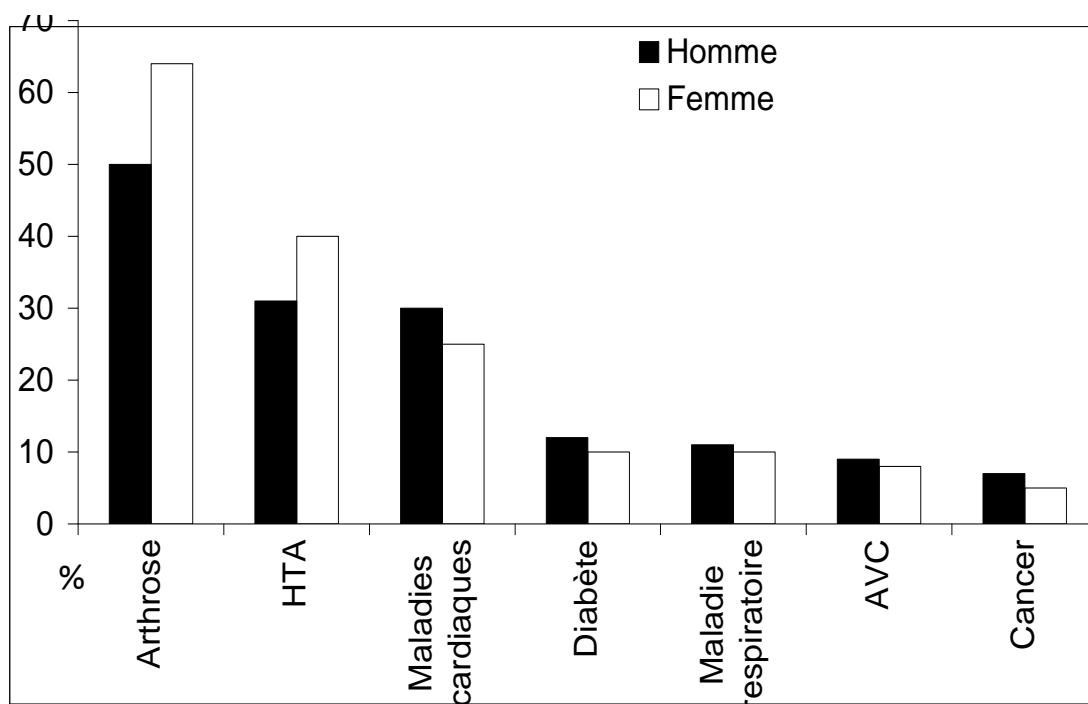


Figure 6. Profil des affections chroniques des sujets âgés de 70 ans et plus en 1995 aux États-Unis d'Amérique (15)

Tout comme dans les pays en développement, les pathologies varient suivant le sexe. Par son éducation et les contraintes de la société, l'homme a en général une exposition aux toxiques beaucoup plus grande que la femme. En moyenne, les hommes ont fumé davantage et bu plus d'alcool que les femmes. Le sport, les activités physiques violentes, le travail de force, une alimentation souvent plus riche, et en tout cas toujours plus importante, sont à l'origine d'une comorbidité différente selon le sexe (27). Un autre facteur explicatif de cette différence pourrait être lié au fait que les femmes ont, par la vie familiale, une plus grande habitude de la fréquentation du système de soins, ou portent une plus grande attention aux questions de santé en général (15).

II.1.2.2.3. Les pathologies ostéo-articulaires

L'arthrose est l'affection chronique la plus souvent rencontrée chez la personne âgée (28). En 1994, 45 % des personnes de 65 ans en étaient atteintes. 11 % d'entre elles rapportaient une réduction d'activité directement en rapport avec l'arthrose (28).

L'ostéoporose est une maladie systémique du tissu osseux caractérisée par une diminution de la densité minérale osseuse et une détérioration de la micro-architecture osseuse. La prévalence de l'ostéoporose augmente avec l'âge passant de 4-15 % dans la tranche d'âge 50-59 ans à 50-70 % au-delà de 80 ans (29). Bien que cette affection atteigne principalement les femmes, elle n'épargne pas les hommes. L'absence de critère diagnostique reconnu pour l'ostéoporose masculine rend difficile l'évaluation de sa prévalence véritable. Cependant, l'ostéoporose masculine est responsable d'un pourcentage important de fractures, principalement de l'extrémité supérieure du fémur (25%) et vertébrales (28, 29).

II.1.2.2.4. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est une affection chronique dont la prévalence augmente avec l'âge, avec un profil différent entre l'hypertension diastolique et l'hypertension systolique. Sa prévalence est en France de 80 % et 71 %, respectivement chez les hommes et les femmes, dans la classe d'âge 65-74 ans (30). L'hypertension artérielle diastolique augmente jusqu'à l'âge de 60 ans pour ensuite atteindre un plateau puis diminuer (30). À l'opposé, l'hypertension artérielle systolique augmente de manière continue avec l'âge (31). Par ailleurs, jusqu'à l'âge de 84 ans quel que soit le sexe, l'hypertension artérielle est associée à un risque élevé de survenue d'événements morbides tels qu'un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque, causant une surmortalité plus importante chez les hommes (30). À l'opposé, à partir de 85 ans et chez les hommes uniquement, l'hypertension artérielle est associée à une réduction de la mortalité, malgré la persistance d'une prévalence plus élevée des événements cardiovasculaires (32).

II.1.2.2.5. Déclin cognitif

Concernant la démence, l'étude européenne EURODEM incluant l'étude française PAQUID estime que l'incidence de la maladie d'Alzheimer progresse de 1 % entre 65 et 70 ans à 15 % après 80 ans (33). Les femmes ont plus de risque de développer une démence que les hommes (33). En revanche, lorsque la démence est vasculaire, le risque devient plus important chez les hommes avec un ratio homme/femme de 1,3 (34). Cependant, il faut noter qu'il existe des différences d'incidence selon les tranches d'âge chez l'homme. En effet, si la démence vasculaire a une incidence plus importante que la maladie d'Alzheimer chez les hommes entre

70 et 84 ans, après 84 ans l'incidence de ces deux affections démentielles est superposable dans certains pays développés (33).

II.1.2.2.6. Pathologie néoplasique

L'incidence mondiale en 2008 du cancer est de 13 millions avec une prévalence à 25 millions (35). Les localisations les plus fréquentes sont en incidence, le poumon (12,3%), le sein (10,4%) et le colon rectum (9,4%). En prévalence, ce sont le sein (17,7%), le colon rectum (10,6%) et la prostate (6,9%) (35). De plus, il existe une différence entre les sexes. Chez l'homme le cancer de la prostate est le plus fréquent, alors que chez la femme il s'agit du cancer du sein (35,36).

Plus de 58 % de l'ensemble des cancers surviennent chez les personnes de 65 ans et plus (18). En effet, avec l'âge, l'incidence des cancers augmente dans les deux sexes. Cette augmentation est due chez l'homme pour 92% au cancer de la prostate. Chez la femme, elle est due pour 55% au cancer du sein et pour 12% au cancer du poumon (35).

II.1.2.4. Variabilité interindividuelle des effets du vieillissement sur l'état de santé et concept de fragilité

II.1.2.4.1. Variabilité interindividuelle des effets du vieillissement sur l'état de santé

Si l'on envisage le vieillissement dans la perspective d'une vie entière, on s'aperçoit qu'il existe une grande diversité individuelle qui tend à augmenter avec l'âge, quel que soit le sexe. Les explications sont multiples. Outre l'existence de différences génétiques, on retrouve la multiplicité des phénomènes acquis depuis la naissance tels que l'éducation, la pratique d'exercices physiques, les événements sociaux et les pathologies chroniques. Le vieillissement, qu'il soit physiologique ou pathologique, est ainsi un processus qui va modifier l'état de santé d'un individu avec une grande diversité et qui va aboutir à l'échelle d'une population à la formation d'un groupe hétérogène du point de vue médical (37).

II.1.2.4.2. Concept de fragilité

Schématiquement, 3 catégories de personnes âgées peuvent être individualisées en fonction de leur état de santé après 75 ans (38) :

- Les « vigoureux » en bon état de santé, indépendants et bien intégrés socialement, c'est-à-dire autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel. Ils représentent 50 à 55 % des personnes âgées et sont assimilables aux adultes plus jeunes qui se caractérisent par la monopathologie.
- Les « malades » dépendants, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social. Cette catégorie représente environ 10% de l'ensemble des personnes âgées.
- Enfin, les « fragiles » à l'état de santé intermédiaire, exposés au risque de basculer dans la catégorie des malades. Cette dernière catégorie représente 35 à 40 % des personnes âgées. Elle définit une population vulnérable, avec des limitations fonctionnelles et une baisse des capacités d'adaptation.

D'utilisation fréquente dans le langage courant, le terme fragilité apparaît au premier abord comme suffisamment simple quant à son sens. Selon la définition du dictionnaire « Robert », une personne fragile est une personne de constitution faible et de fonctionnement délicat, sujet à se détériorer ou à être facilement malade. Par contre, d'un point de vue médical, la définition n'est pas aussi claire car elle varie selon la discipline d'appartenance du chercheur ou du médecin. Trois types d'approches peuvent être distingués. La première, médicale, définit la fragilité comme un syndrome clinique s'exprimant dans différents domaines tels que la locomotion avec les chutes et les syndromes d'immobilisation, la cognition avec la confusion et la dépression, la nutrition avec la malnutrition protéino-énergétique, ou les troubles psychosociaux générés par l'isolement en raison d'une réduction de la vie relationnelle. La seconde, fonctionnelle, définit la fragilité comme un état caractérisé par des limitations fonctionnelles diminuant les capacités de la personne âgée à accomplir les actes de la vie quotidienne. Enfin, la troisième, physiologique, définit la fragilité comme une perte des réserves physiologiques associée à une plus grande susceptibilité à l'incapacité (réduction de la sécrétion hormonale, baisse de la VO₂ max, altération de l'immunité, baisse de la force musculaire, réduction des neurotransmetteurs).

Ces trois approches complémentaires ne font que décrire les effets du vieillissement physiologique et pathologique qui transforme un sujet en bonne santé en un sujet dit « fragile » par baisse des compétences et des réserves de la plupart des systèmes physiologiques. Cet état fragile aboutit à une plus grande vulnérabilité de la personne âgée qui s'exprime lors d'événements aigus qui la font basculer dans la situation d'insuffisance fonctionnelle et de dépendance.

II.1.2.5. Conclusions

Le vieillissement de la population, par ses mécanismes et ses multiples effets, est un nouveau défi pour le corps médical. L'approche médicale, qui définit la santé comme l'absence de maladie ou de perturbation physiologique nécessitant une réponse médico-technique sans tenir compte de l'individu dans sa globalité, n'est pas adaptée chez la personne âgée. Elle aboutit à l'utilisation inadéquate des soins et sous-estime l'impact des déterminants environnementaux de la santé. Une nouvelle approche paraît nécessaire. Elle doit être basée sur une meilleure connaissance des pathologies et de leurs conséquences avec l'âge, notamment en termes d'interaction.

Le vieillissement épidémiologique

Le vieillissement épidémiologique tente de fournir les données permettant de mieux comprendre les effets du vieillissement sur l'état de santé d'une population afin d'adapter les moyens de santé et les approches éthiques aux besoins des populations. L'espérance de vie, définie comme la durée de vie moyenne d'un individu, n'a cessé d'augmenter dans la population avec un net avantage aux femmes. En parallèle, l'espérance de vie sans incapacité, indicateur essentiel dans nos sociétés où la qualité de vie devient aussi importante que la quantité de vie, augmente avec un âge d'entrée dans la dépendance mesuré à 79 ans pour les hommes et 83 ans pour les femmes (13). La proportion des personnes de plus de 85 ans souffrant d'incapacité va s'accroître par un phénomène de compression des morbidités, et par conséquent la proportion de patients âgés handicapés devrait augmenter. Ces handicaps sont en lien avec l'augmentation de la proportion des maladies chroniques rencontrées au cours du vieillissement qui sont les plus fréquemment : les pathologies ostéo-articulaires, les maladies cardiovasculaires, le diabète, les broncho-pneumopathies chroniques obstructives, les accidents vasculaires cérébraux, les pathologies néoplasiques, les pathologies mentales (démence et dépression) et la déficience visuelle (15, 18). Enfin le vieillissement est responsable d'une hétérogénéité de la santé des personnes en particulier âgées catégorisées classiquement en trois groupes : les vigoureux, les malades et les fragiles.

II.2. Les comorbidités : du concept à leur quantification

Une personne âgée se caractérise par une accumulation plus ou moins importante de maladies chroniques, auxquelles s'ajoutent ponctuellement des maladies aiguës (39). On définit les comorbidités comme les entités médicales aiguës ou chroniques coexistant durant la prise en charge d'un patient ayant une pathologie index déterminée (40).

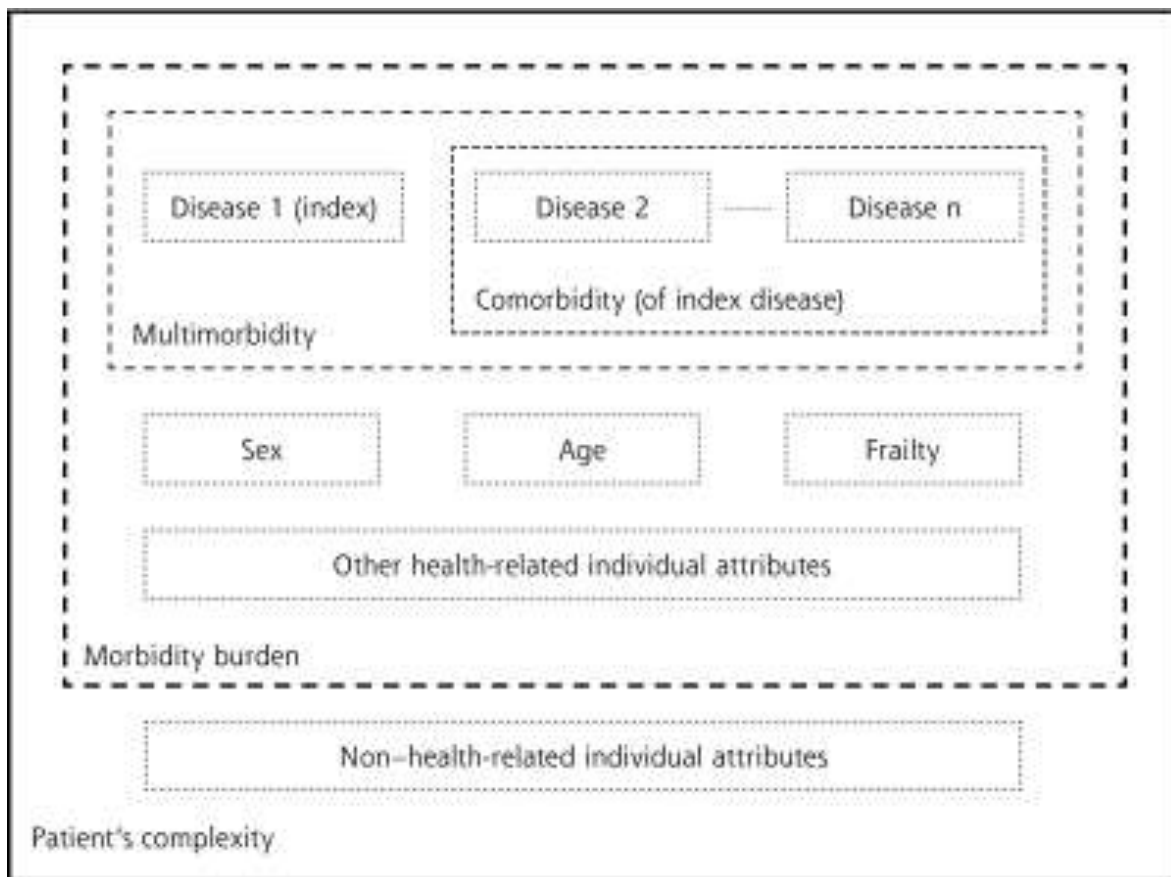
Cette accumulation de pathologies est responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité des personnes âgées comparées aux personnes jeunes (41). Puisque l'espérance de vie aux âges avancés est de plus en plus réduite et que le nombre de comorbidités ainsi que leur sévérité augmente, cette situation aboutit au phénomène dit de « compression des comorbidités ». L'impact est double, avec, à l'échelle individuelle, une altération de la qualité

de vie en raison des incapacités qui y sont liées, et à l'échelle populationnelle, des retentissements en termes d'utilisation des systèmes de santé, l'exemple de l'augmentation de la fréquentation par les personnes âgées des services d'urgences aboutissant à leur saturation en France étant le plus emblématique (41). Les comorbidités sont donc des éléments essentiels à prendre en compte lorsque l'on s'intéresse à un individu ou une population qui vieillit.

Toutefois, l'étude des comorbidités est complexe. En effet, la définition même des comorbidités n'est pas consensuelle et de ce fait peut prêter à confusion. De plus, leurs interactions mêmes avec les processus du vieillissement physiologique entraînent de nombreuses difficultés à différencier les conséquences qui leur sont propres.

II.2.1. Définitions

La définition des comorbidités n'est pas consensuelle (40,42). De ce fait, différents verbatims sont apparus afin d'essayer de clarifier la pensée globale. Les notions de comorbidités, de pathologies chroniques, de multimorbidités, de fardeau de morbidité ont été utilisées en fonction des courants de pensées des auteurs mais surtout en fonction des objectifs des études (**figure 7**).



Comorbidity: presence of additional diseases in relation to an index disease in one individual.

Multimorbidity: presence of multiple diseases in one individual.

Morbidity burden: overall impact of the different diseases in an individual taking into account their severity.

Patient's complexity: overall impact of the different diseases in an individual taking into account their severity and other health-related attributes.

Figure 7. La complexité d'un individu d'après le schéma issu de l'étude de Valderas.

II.2.1.1. Les comorbidités

Les comorbidités sont définies comme les entités médicales aiguës ou chroniques coexistant durant la prise en charge d'un patient ayant une pathologie index déterminée (40,43). Selon Valderas, trois raisons expliquent la coexistence de pathologies chez un même individu (44) :

- La « chance » selon la terminologie de Valderas : la chance exprime le risque d'avoir deux pathologies totalement indépendantes chez un même individu.
- Les biais de sélection : ils représentent le risque d'avoir des pathologies associées du simple fait de la sélection des patients. Deux pathologies peuvent être uniquement associées du fait d'un choix spécifique d'un groupe de patients. Par exemple, des patients

hospitalisés aux urgences ne sont pas représentatifs de l'ensemble des individus d'une population.

- Des associations de facteurs causaux : Valderas décline 4 modèles expliquant les possibles relations causales entre les pathologies (**figure 8**) (44). Il s'agit de la causalité directe, de l'association de facteurs de risques, de l'hétérogénéité et de l'indépendance :
 - La causalité directe est le fait qu'une pathologie est directement responsable d'une autre. L'accident iatrogène est un exemple.
 - L'association de facteurs de risques est présente lorsque deux pathologies ont un facteur de risque identique et associé.
 - Le modèle d'hétérogénéité représente une absence d'association entre deux facteurs de risques qui pour autant sont tous les deux des facteurs de risque des pathologies qui sont associées.
 - Le modèle d'indépendance représente une absence d'association entre les facteurs de risques entre eux, entre les facteurs de risques et les pathologies et entre les pathologies entre elles.

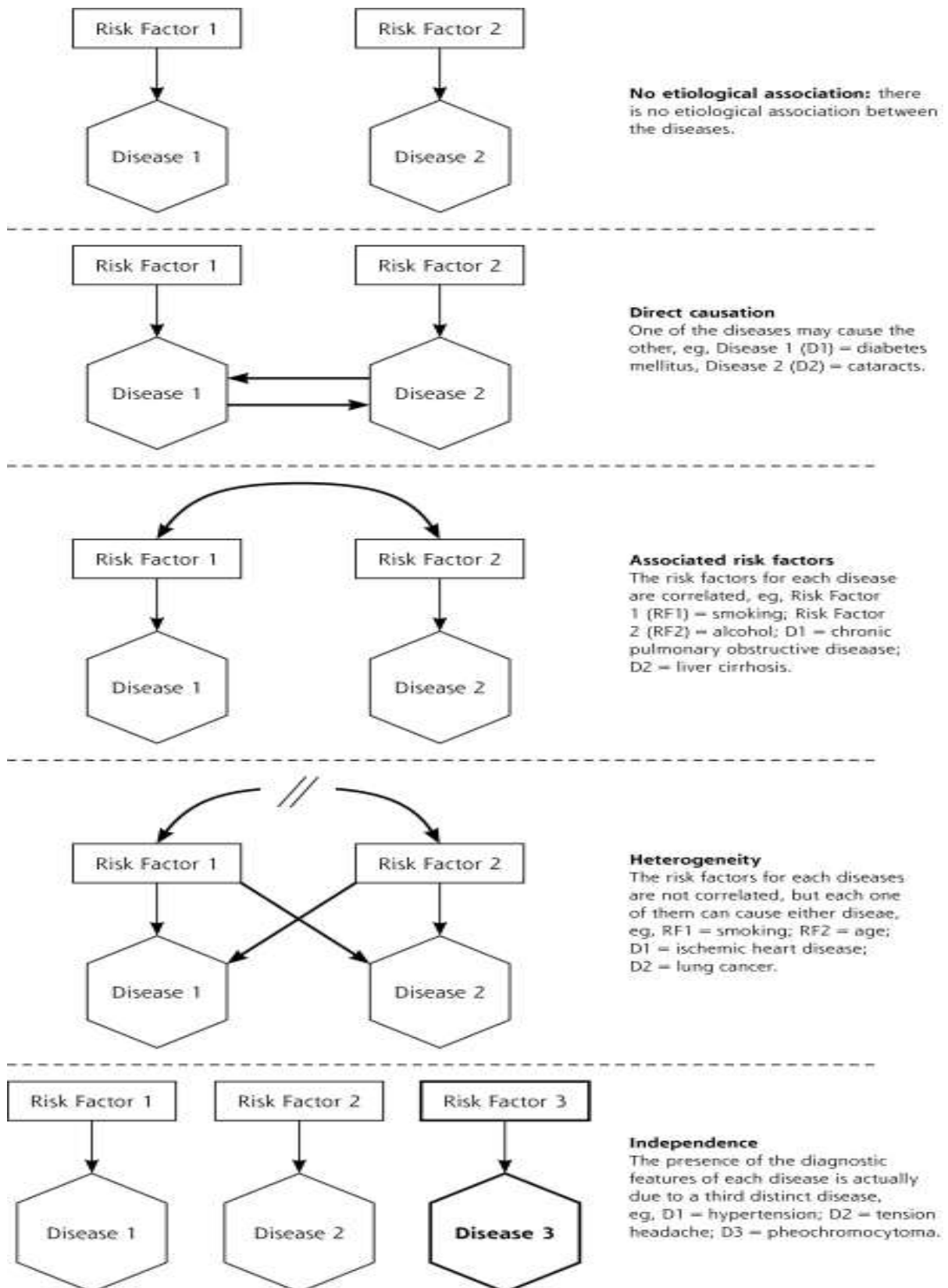


Figure 8. Modèle causal des comorbidités d'après l'étude de Valderas

Dans une optique de recherche clinique, le concept de comorbidité est particulièrement adapté aux études épidémiologiques en particulier dans le cadre de recherches où la pathologie index est au centre de la thématique de recherche (44). En effet, les comorbidités représentent le cortège de pathologies satellites de la pathologie index pouvant interférer avec le diagnostic, le traitement, le suivi ou le pronostic de cette dernière.

II.2.1.2. Les pathologies chroniques

Le nombre de pathologies chroniques augmente avec l'âge de l'individu (45). La définition des pathologies chroniques regroupe quatre aspects complémentaires et indispensables (42, 46) qui sont les suivants :

- Les pathologies chroniques sont souvent employées en opposition aux pathologies aiguës. Elles sont alors définies comme les pathologies d'un individu qui ne sont pas des pathologies aiguës.
- La définition de ces pathologies chroniques intègre une notion de temporalité. En effet, pour que des pathologies soient chroniques, il faut qu'elles s'inscrivent dans une longue durée d'activité, ce qui détermine la notion de chronicité qui est indispensable.
- Les pathologies chroniques doivent être caractérisées par la notion d'altération pathologique non réversible pouvant être responsable d'une incapacité résiduelle transitoire ou définitive.
- Les pathologies chroniques nécessitent une éducation du patient, une surveillance et des soins médicaux.

Les pathologies chroniques sont une des composantes des comorbidités.

II.2.1.3. La multimorbidité

La multimorbidité a été définie comme la coexistence des pathologies aiguës et chroniques chez un individu (40). Elle associe les comorbidités et la pathologie index. La multimorbidité est un concept particulièrement intéressant et adapté lors de la recherche épidémiologique

(44). En effet, l'étude du processus de développement des pathologies nécessite avec précision de connaître l'absence, la présence et le niveau des pathologies des individus (44).

II.2.1.4. Le fardeau de morbidité

Le fardeau de morbidité est une conception plus globale intégrant les comorbidités, la multimorbidité mais aussi les caractéristiques de l'individu incluant son niveau de fragilité (44). Le fardeau de morbidité est un concept adapté pour répondre aux questions de recherches relatives à la gestion en santé publique, en particulier dans le cadre des politiques de santé (44).

Les comorbidités, définition

La définition des comorbidités n'est pas consensuelle (40,42). Les notions de comorbidités, de pathologies chroniques, de multimorbidités, de fardeau de morbidité ont été utilisées en fonction des courants de pensées des auteurs mais surtout en fonction des objectifs des études. On définit les comorbidités comme les entités médicales aiguës ou chroniques coexistant durant la prise en charge d'un patient ayant une pathologie index déterminée (40). Cette accumulation de pathologies est responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité des personnes âgées comparées aux personnes jeunes (41). Les pathologies chroniques regroupent 4 aspects complémentaires et indispensables (42, 46) : l'opposition aux pathologies aiguës, une notion de temporalité longue, la notion d'altération pathologique non réversible pouvant être responsable d'une incapacité résiduelle transitoire ou définitive, et la nécessité d'une éducation du patient, d'une surveillance et de soins médicaux. La multimorbidité a été, elle, définie comme la coexistence des pathologies aiguës et chroniques chez un individu (40). Le fardeau de morbidité est une conception plus globale intégrant les comorbidités, la multimorbidité mais aussi les caractéristiques de l'individu incluant son niveau de fragilité (44).

II.2.2. L'évaluation des comorbidités

La mesure des comorbidités est difficile. En effet, deux approches sont possibles. La première est l'étude d'une comorbidité spécifique et de son association avec une pathologie index. La seconde est la détermination du "fardeau" de comorbidité, reflet de l'accumulation des comorbidités sur une pathologie index. Cette détermination du "fardeau" de comorbidité est possible grâce aux échelles de mesure.

II.2.2.1. Les échelles de mesure

La création d'échelles de "fardeau" de comorbidité est issue d'une nécessité d'éliminer des biais de mesure et ainsi de rendre plus rigoureux les résultats des recherches sur les comorbidités. Deux de ces biais ont particulièrement été décrits. Premièrement, intégrer une pathologie donnée sans erreur en recherche clinique reposant sur une variable « comorbidité » est complexe. En effet, une pathologie chez un individu dans une étude peut ne pas être considérée comme une comorbidité. Son degré de sévérité peut déterminer son intégration ou non dans le calcul des comorbidités (43). Par exemple, un accident vasculaire cérébral peut être considéré comme une comorbidité, qu'il soit transitoire ou constitué dans une étude, à l'inverse dans une autre, seul l'accident vasculaire constitué le sera. Deuxièmement, dans les études, une sélection spécifique des comorbidités retenues est faite. En conséquence, les résultats en lien avec les comorbidités peuvent différer pour un même individu en fonction du type d'étude dans lequel il peut être inclus (43). La comparaison, dans trois études, de la fréquence de la comorbidité faite par Van den Akker est révélatrice. En effet, il met en évidence une différence de taux de comorbidités allant de 18,1% dans l'étude de Schellevis à 69,3% dans la sienne. La différence méthodologique essentielle est que Van den Akker a pris en compte 335 pathologies à la différence de Schellevis qui s'est intéressé à 11 pathologies (43). Cette différence de sélection est une vraie problématique pour généraliser des résultats. Or, dans la majorité des études (58,3%), la méthodologie permettant de choisir les comorbidités et leur nombre n'est pas expliquée (42).

Pour essayer de répondre à ces problématiques et standardiser la mesure des comorbidités, des échelles de comorbidités ont été mises en œuvre. De nombreuses échelles de comorbidités ont été validées dans la population générale. Cinq ont été validées dans la population âgée, la

Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), la GIC (Geriatric Index of Comorbidity), l'index de Charlson, l'indice de Kaplan-Feinstein et l'Index of Coexistent Diseases (ICED).

II.2.2.1.1. La Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Annexe 1)

La CIRS a été développée en 1968 par l'équipe de Linn (47). Cette échelle utilise une catégorisation par organe des différentes pathologies. Chaque pathologie doit être intégrée dans une des 14 catégories et pondérée en fonction de 5 niveaux de sévérité. Seule une pathologie peut intégrer une catégorie. Dans le cas de plusieurs pathologies, la pathologie la plus sévère sera prise en compte (48). Afin de valider cette échelle, l'équipe de Conwell a comparé le score de CIRS clinique au score d'autopsie (49). Elle constate une concordance de l'ordre de 0,75 entre l'appréciation de l'organe par l'échelle et celle provenant des constatations autopsiques. Les discordances sont présentes aux deux extrêmes des scores essentiellement (49). L'équipe de Parmelle a validé le score en institution gériatrique (50). Elle met en évidence une association entre le score de CIRS et la mortalité, les hospitalisations en urgence, le nombre de médicaments, les anomalies biologiques et le niveau de dépendance fonctionnelle. Le CIRS se montre supérieur à l'évaluation de l'autonomie fonctionnelle pour la prédiction de la mortalité et la survenue d'hospitalisations en urgence (50). La CIRS a montré une bonne fiabilité inter juges (Kappa de 0,83 à 0,91) et une bonne reproductibilité test-retest (coefficient de corrélation intra classe > 0,82) (51).

Miller et al. ont proposé une version gériatrique de la CIRS, la CIRS-G (Annexe 2) (52). Ils ont proposé un guide de remplissage de la CIRS-G intégrant dans les cotations de la sévérité, des variables mesurant la perte d'autonomie en lien avec la pathologie cotée. L'étude de validation a été faite dans un milieu géronto-psychiatrique après avoir inclus 141 sujets âgés (52). Ils ont montré une corrélation entre la CIRS-G et les activités de la vie quotidienne. La CIRS-G a montré une bonne fiabilité inter juges (Kappa de 0,78 à 0,95) et une bonne reproductibilité test-retest (coefficient de corrélation intra classe à 0,76) (51).

II.2.2.1.2. L'index de Charlson (Annexe 3)

En 1987, l'équipe de ME Charlson a validé, à l'aide d'une étude longitudinale prospective de 559 patients hospitalisés en médecine interne, un score de comorbidité nommé index de

Charlson (53, 54). Cet index est établi en pondérant les risques relatifs de mortalité à 1 an, de 4 groupes de pathologies regroupant 19 pathologies différentes. La validation intrinsèque de cet index a été faite secondairement dans une population de patients ayant un cancer. L'index de Charlson a montré une bonne fiabilité inter juges (Kappa de 1,74 à 0,94) et une bonne reproductibilité test-retest (coefficient de corrélation intra classe de 0,86 à 0,92) (51, 55).

L'index de Charlson est l'échelle de comorbidités la plus utilisée et cela dans divers contextes (40, 51). En cancérologie, dans une étude rétrospective incluant 589 patients présentant un cancer colique, il a été mis en évidence une relation entre comorbidité et survie chez des patients traités par chimiothérapie adjuvante (56). En cardiologie, une étude sur 1035 patients ayant fait un infarctus du myocarde a montré que le score de l'index de Charlson est un facteur prédictif indépendant de mortalité à 30 jours et à un an (57).

Dans un second temps, l'équipe de Charlson a adapté cette échelle à la personne âgée (58). Pour cela, ils ont validé grâce à une étude prospective une pondération en lien avec l'âge.

Cette étude incluait 226 patients âgés suivis en post opératoire pendant 5 ans. Les résultats ont mis en évidence, à partir de 50 ans, une augmentation du risque relatif de 1,4 par décennie. Cela a déterminé une pondération du score de Charlson qui varie de 1 à 5 en fonction de l'âge (50 à 100 ans) (58).

II2.2.1.3. L'indice de Kaplan-Feinstein (Annexe 4)

L'indice de Kaplan-Feinstein a été validé par Kaplan et Feinstein en 1974 dans une cohorte de patients diabétiques non insulino-dépendants (59). Il est composé de 12 grandes catégories de pathologies (exemple : la pathologie cardiaque) dont la sévérité est mesurée en 3 niveaux. Comme pour la CIRS, c'est la pathologie ayant le niveau de sévérité le plus élevé qui est choisie. Le score final correspond à un niveau de 0 à 3 calculé en fonction des résultats initiaux. L'indice de Kaplan-Feinstein a montré une bonne fiabilité inter juges (Kappa à 0,82). La reproductibilité n'a pas été évaluée (51).

L'indice de Kaplan a été étudié dans une cohorte de patients diabétiques non insulino-dépendants où l'ensemble des comorbidités a été colligé en les classant en 2 groupes. Ces deux groupes ont été choisis en fonction de leur lien avec les conséquences du diabète et leurs impacts vasculaires. Un des groupes comprenait les pathologies dites vasculaires telles que

l'hypertension, la pathologie cardiaque, la pathologie vasculaire périphérique et cérébrale et enfin la rétinopathie; l'autre groupe dit non vasculaire comprenait des pathologies pulmonaires, rénales non diabétiques, hépatiques et osseuses (40). Cette cohorte a été suivie pendant 5 ans. Le lien entre les pathologies initialement observées et la mortalité a été recherché (51). La sévérité des comorbidités initiales a été associée de façon significative avec la mortalité au cours du suivi prospectif. De plus, il a pu être identifié que les pathologies en rapport avec le diabète étaient de moins bon pronostic que les autres (51).

III.2.1.4. L'Index of Coexistent Diseases (ICED) (Annexe 5)

Cette échelle a été créée en 1993 par Greenfield afin de déterminer l'évolution du statut fonctionnel d'une population composée d'individus ayant un risque de mortalité faible (60). Elle est constituée de deux sous échelles :

- Une échelle de pathologies constituée de 14 pathologies cotées en fonction de 4 niveaux de sévérité.
- Une échelle d'incapacité fonctionnelle comprenant 12 domaines cotés en fonction de 2 niveaux de sévérité.

Le score de chaque sous échelle correspond au score obtenu le plus élevé. Le score total est compris entre 0 et 3 en prenant le score le plus élevé des deux échelles (51). L'indice a été validé dans de nombreuses populations différentes incluant des populations cancéreuses, avec une pathologie cardiovasculaire, après chirurgie ou hémodialyse (51).

L'Index of Coexistent Diseases a montré une bonne reproductibilité test-retest (coefficient de corrélation intra classe à 0,93) et une fiabilité correcte inter juges (Kappa de 0,569-0,7067). Les critères de jugement de la validation ont été la survie, le statut fonctionnel, la survenue de complications post-opératoires et l'intensité des traitements carcinologiques (51, 61).

III.2.1.5. La Geriatric Index of Comorbidity (GIC) (Annexe 6)

La GIC a été validée par Rozzini R en 2002 à partir d'une cohorte de patients âgés admis dans un centre d'évaluation et de réadaptation gériatrique (62). Ce score permet de classer les patients en 4 groupes de niveau de comorbidités. Ces groupes sont définis par le nombre de

comorbidités calculé à partir de 15 pathologies et par leurs sévérités classées en 4 groupes (62, 63). Le critère de jugement de la validation a été la survie en particulier à 6 mois (64).

II.2.2.1.6. Relation entre les différentes échelles de comorbidité

L'index de Charlson a été corrélé dans des études de survie au CIRS, à l'indice de Kaplan – Feinstein et à l'ICED (51). La GIC a été comparée à 4 autres échelles de comorbidité en court séjour gériatrique. Elle a montré une supériorité dans la prédiction de décès au cours de l'hospitalisation (65).

II.2.2.1.7. Les limites des échelles de mesures

Ces échelles de mesures n'ont pas résolu l'ensemble des problématiques posées par la mesure des comorbidités. En effet, elles présentent de nombreuses limites :

- L'échelle de mesure peut intégrer des comorbidités en les catégorisant en pathologies, comme l'exemple de l'insuffisance cardiaque. Ce choix d'échelle risque l'exclusion de nombreuses pathologies comme l'HTA dans l'Index de Charlson. L'Index de Charlson, l'ICED et la GIC ont été construits ainsi.
- L'échelle de mesure peut intégrer des comorbidités en les catégorisant en fonction des organes atteints. Ce type de mesure de la comorbidité limite le recueil à une pathologie par organe. La CIRS et l'échelle de Kaplan-Feinstein ont été construites ainsi.
- L'échelle de mesure peut également associer à l'un de ces deux modes de recueil (par pathologies ou organes) la notion de fonctionnalité. L'ICED en est l'échelle la plus représentative (51). En incluant les conséquences fonctionnelles des comorbidités, on ne respecte pas strictement la définition de la comorbidité. En effet, dans ce cadre, c'est le fardeau de morbidité qui est mesuré.
- La notion de sévérité des comorbidités dans l'ensemble des échelles n'est pas graduée en fonction de la pathologie index. En effet, la sévérité d'une pathologie est graduée en fonction de sa propre sévérité. Toutefois dans le cas d'une étude, le poids des sévérités de chaque comorbidité n'est pas identique. Par exemple, une cécité a un indice de sévérité élevé. Pourtant au regard d'une pathologie index comme le cancer nécessitant une

chimiothérapie, une pathologie cardiaque modérément sévère peut avoir un "poids" réel de sévérité plus important que la cécité qui pourtant aura une cotation plus élevée dans le score global (66).

- Le niveau de sévérité des pathologies dans les échelles n'est pas toujours mesuré. Par exemple, l'index de Charlson distingue pour certaines pathologies mais pas pour toutes, un niveau de sévérité (64). L'exemple type est l'insuffisance cardiaque qui n'est pas graduée en fonction de sa sévérité à la différence du diabète.
- Les multiples interactions (synergie, addition, inhibition) entre les diverses comorbidités et leurs traitements ne peuvent être évaluées par ces échelles (40). En effet, par exemple l'association diabète et HTA devrait avoir un "poids" de comorbidités plus important sur la rétinopathie que hypothyroïdie et HTA. En effet, le diabète et l'HTA ont un effet synergique pathologique sur l'atteinte de la rétine à la différence de l'HTA et de l'hypothyroïdie.
- La méthode de recueil de données peut également être source de biais. En effet, le recueil des données est aléatoire. Un oubli, soit déclaratif du patient en particulier dans la population pouvant avoir des troubles cognitifs, soit dans le recueil médical, peut être responsable de nombreux biais de mesures entraînant des résultats inexacts (51).
- Enfin, les études utilisant les échelles de comorbidités ont été validées dans des populations spécifiques, la plupart du temps hospitalières (42, 67). En conséquence, leurs résultats peuvent être discutables si on souhaite les généraliser à la population générale (42, 68).

II.2.2.2. Les principales comorbidités et leurs conséquences rencontrées chez la personne âgée

Chez la personne âgée on peut distinguer quatre grandes catégories de comorbidités en fonction de leurs conséquences. Les deux premières regroupent les pathologies locomotrices et démentielles qui sont responsables d'incapacités, respectivement perte d'indépendance et d'autonomie ; les deux dernières concernent les cancers et les pathologies cardiovasculaires qui "tuent" les personnes âgées (69). Une des particularités d'une grande majorité des

comorbidités rattachées à cette catégorisation est que leur physiopathologie s'intrique très fortement avec le processus normal du vieillissement.

II.2.2.2.1. Les pathologies locomotrices

La prévalence des troubles de la marche et de la posture est importante dans le groupe des personnes âgées, variant de 20 à 60 % en fonction essentiellement de deux paramètres que sont l'âge et l'altération de l'état de santé (70). Toute la difficulté pour identifier et catégoriser les pathologies responsables des troubles de la marche de la personne âgée est liée au fait qu'ils ne résultent pas d'une cause unique facilement identifiable mais le plus souvent de la combinaison de multiples facteurs (71). Ces facteurs ont été regroupés en 3 grandes catégories :

- Les facteurs intrinsèques dépendant de l'état de santé du sujet qui dépend lui-même des effets du vieillissement physiologique et des comorbidités cumulées avec l'âge au premier rang desquelles on retrouve, les pathologies musculaires, ostéoarticulaires, sensorielles et démentielles.
- Les facteurs comportementaux, c'est-à-dire l'activité physique du sujet.
- Les facteurs environnementaux correspondant à la configuration de l'environnement dans lequel la personne âgée se déplace.

D'un point de vue clinique, ce caractère polyfactoriel ne facilite pas la caractérisation des troubles de la marche, certaines anomalies ne pouvant se manifester que sous certaines conditions.

L'une des principales conséquences de ces troubles est la chute car cet événement est associé à une morbi-mortalité élevée et une accélération du processus de dépendance (72). La chute se définit selon l'Organisation Mondiale de la Santé comme l'action de tomber ou de glisser au sol indépendamment de sa volonté. Son incidence dans le groupe des personnes âgées est élevée et croît avec l'âge (73). Cet événement récurrent est si fréquent qu'il atteint un tiers des sujets de plus de 65 ans et la moitié des plus de 85 ans. Ces conséquences sont polymorphes. A l'échelle individuelle, la plupart des études réalisées sur les sujets âgés victimes de chutes retrouvent une morbi-mortalité supérieure aux populations témoins d'âge apparié (74-76). En termes de santé publique, les répercussions de la chute représentent un enjeu socio-

économique de première importance car elle accélère le processus de dépendance. La perte d'autonomie fonctionnelle et l'institutionnalisation peuvent atteindre 40% des sujets chuteurs (74-77).

II.2.2.2.2. La maladie d'Alzheimer

De plus en plus de personnes atteignent et atteindront un âge où la prévalence des affections chroniques incapacitantes et handicapantes est élevée (14, 78, 79). Parmi ces affections, la maladie d'Alzheimer (MA) est la principale cause de perte d'autonomie et d'indépendance du sujet âgé qui conduit à l'entrée en institution (79-83).

La méconnaissance des caractéristiques influençant le devenir du malade Alzheimer a été dernièrement mise en lumière par Nourhashemi et al. (84). Ces auteurs ont montré, à l'aide d'un essai clinique randomisé (dénommé étude PLAZA) ayant ciblé une population de sujets ambulatoires et de leurs aidants suivis par des Centres Mémoire Recherche Ressources (CMRR), qu'une prise en charge spécifique (c'est-à-dire basée sur l'application de consensus de bonnes pratiques médicales et reposant sur un suivi régulier en consultation) n'avait pas d'effet significatif sur le déclin fonctionnel ni sur l'institutionnalisation des sujets atteints de MA comparée à une prise en charge dite « classique ». Par ailleurs, cette étude a mis en lumière que dans le groupe "intervention" à la différence du groupe "contrôle", le motif d'institutionnalisation était un épuisement de l'aidant. Ces résultats soulignent qu'une intervention centrée sur la maladie, bien que prenant en compte l'aidant principal, n'est pas suffisante pour influencer l'évolution de la MA, ce qui suggère que d'autres paramètres en dehors du champ médical déterminent le profil évolutif du couple malade, aidant principal.

La cohorte PAQUID est la première grande étude épidémiologique française réalisée en population générale (83). Elle avait pour objectif initial d'étudier les déterminants du vieillissement cérébral normal et pathologique, et de décrire la perte d'autonomie. Cette cohorte a permis, entre autres, d'obtenir les estimations les plus fiables de la prévalence et de l'incidence de la démence et de la MA en France, et d'identifier certains facteurs de risque de la MA via de nombreuses études ancillaires.

Deux autres cohortes observationnelles ont également permis d'obtenir des informations complémentaires sur les facteurs de risque de MA, et notamment vasculaires. Il s'agit de l'étude Épidémiologie du Vieillissement (EVA) et de l'étude des trois Cités (3C) (85-87). Tout

comme PAQUID, ces 2 cohortes avaient pour objectif l'étude du vieillissement anormal, avec la particularité de se focaliser sur les facteurs de risque cardio-vasculaires et leur relation avec la MA (87).

Enfin, la dernière grande cohorte observationnelle française en population générale est la cohorte REAL.FR (88). Cette cohorte, à la différence des autres, avait pour objectif principal d'étudier l'histoire naturelle de la MA. Principalement centrée sur des déterminants liés à l'état de santé des sujets MA. Les résultats publiés montrent que l'évolution de la MA est très variable (88). En effet, la répartition du déclin cognitif en fonction de son profil évolutif sur une période de suivi de 2 ans est la suivante : 12 % de rapide, 33 % de modéré et 25 % de stable.

La MA est une affection neurodégénérative associant une diminution progressive des performances cognitives évoluant de façon progressive, engendrant une perte complète de l'autonomie et de l'indépendance, et un état grabataire au stade terminal qui aboutit au décès (34, 89, 90). Cette évolution est irréversible et se fait sur une période moyenne de 10 ans (34, 90). Jusqu'à présent la progression de la maladie était principalement envisagée sous l'angle du déclin cognitif avec, au premier plan, la perte de mémoire (34, 89, 90). Initialement isolés, les troubles mnésiques s'associent ensuite à des troubles phasiques et praxiques (89, 90). À ces troubles cognitifs s'ajoutent les Symptômes Comportementaux et Psychologiques des Démences (SCPD), interprétés le plus souvent comme complications des troubles cognitifs (34, 90). L'association de ces troubles et la sévérité de l'atteinte sont des déterminants de l'évolution de la maladie bien identifiés (34, 87, 89, 90).

Parce que les sujets ayant une MA sont âgés, leur état de santé se caractérise par une accumulation de pathologies chroniques et aiguës. L'influence de ce cumul de comorbidités a très peu été étudiée dans la MA (80). Les rares données françaises proviennent de l'étude REAL.FR (91). C'est ainsi qu'il a pu être montré une forte prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) (45 %), de la dépression (39 %) et des déficits sensoriels (23 %). Toutefois, le nombre moyen de comorbidités rapporté par patient ($1,4 \pm 1,2$) dans cette étude a été relativement faible comparé aux données de morbidités déclarées des personnes âgées de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), lesquelles rapportent 4,9 maladies ou troubles de la santé entre 65 et 79 ans, et 5,4 à partir de 80 ans (37, 91). Cette étude montre que le simple recueil du nombre de comorbidités reste insuffisant pour apprécier

un effet sur l'évolution de la maladie car il ne permet pas d'accéder aux interactions potentielles des comorbidités entre elles et de leurs effets.

II.2.2.2.3. Les cancers

Au cours d'une consultation d'oncologie, avoir un patient âgé atteint d'un cancer est devenu une situation fréquente (92). Les perspectives de vieillissement de la population mondiale laisse supposer une augmentation du nombre de cas incidents de cancer dans cette population dans les années à venir (61). Or, cette pathologie au risque léthal indéniable bénéficie maintenant, grâce aux thérapeutiques de plus en plus efficaces, du statut de pathologie chronique. Toutefois, dans la population âgée, la situation est moins "idyllique" que chez la personne jeune. En effet, la mortalité par cancer augmente avec l'âge (taux de décès de 1068/100 000 après 65 ans pour 67/100 000 avant 65 ans) (93). Les comorbidités, le sous traitement en sont des causes. Les relations âge, comorbidité, traitement et cancer sont donc intimement liées.

II.2.2.2.3.1. Cancer et vieillissement

Les cancérologues et les gériatres sont de plus en plus convaincus de la nécessité de travailler ensemble, de par une population identique à traiter, mais aussi du fait des relations étroites entre le cancer et le vieillissement. En effet, de nombreuses théories associent le processus cellulaire du vieillissement et les mécanismes carcinologiques (94). Premièrement, les gènes contrôlant le processus de vieillissement aboutissant à la mort cellulaire peuvent subir une mutation. Cette mutation, d'autant plus fréquente que la cellule vieillit (amplification et activation génique intensifiée), est responsable d'une immortalité cellulaire (94). Cette immortalité cellulaire caractérise le cancer. Toutefois, les mutations génétiques sont toujours associées à des comportements malins. La cellule ne vieillit plus mais présente un comportement anormal (invasion cellulaire, prolifération anarchique) (94). Deuxièmement, le vieillissement cellulaire est pourvoyeur d'une grande susceptibilité à l'accumulation d'agents carcinogènes (accumulation de toxiques lors du tabagisme ancien par exemple). Troisièmement, les gènes suppressifs dont le rôle est de détruire les cellules malignes, seraient plus enclins à muter et à perdre leurs compétences protectrices avec l'avancée en âge (94). Ce phénomène est potentialisé par l'immunosénescence et la dysrégulation immunitaire qui

modifient la régulation génétique (94). Enfin, le raccourcissement des télomères observés dans le vieillissement cellulaire serait responsable d'une instabilité génique génératrice de l'immortalité cellulaire (94).

III.2.2.3.2. Cancer et comorbidité

Le patient âgé cancéreux est un patient comorbide (61) (**figure 9**). L'association des comorbidités et du cancer chez les personnes âgées est responsable d'un mauvais pronostic en termes de survie. De nombreuses raisons expliquent ce résultat. En dehors du sous traitement qui sera abordé plus loin, le retard au diagnostic est un des éléments importants. En effet, les comorbidités, en particulier lorsqu'elles sont associées à une limitation fonctionnelle, sont responsables d'un diagnostic fait au stade sévère de la maladie (95,96). Parmi ces comorbidités limitantes, la démence, pathologie responsable d'incapacités, est régulièrement associée au sous diagnostic et au sous traitement (95).

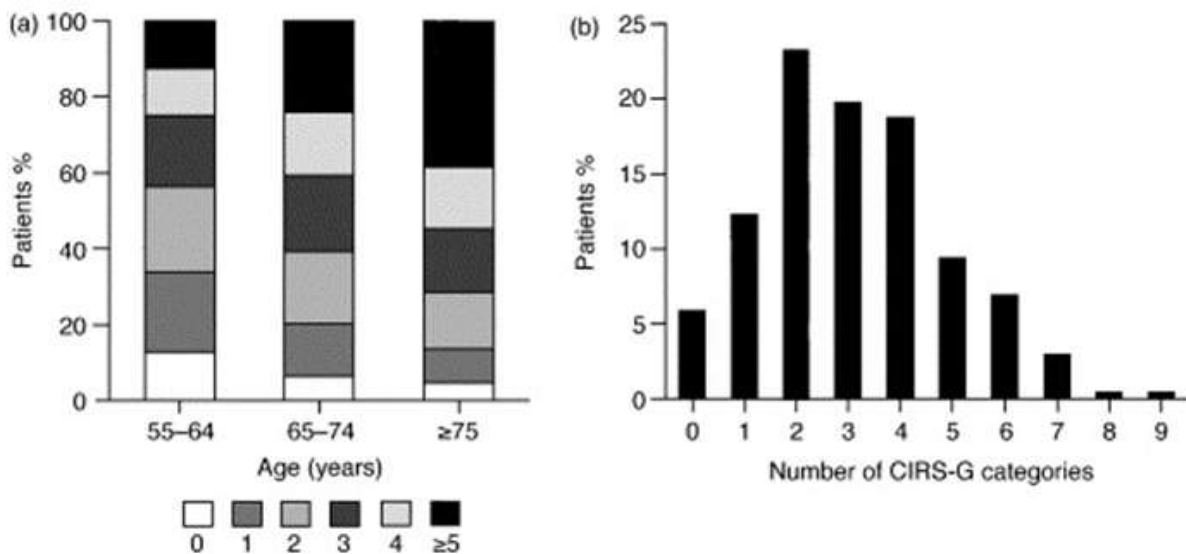


Figure 9. Prévalence des comorbidités chez le patient âgé cancéreux (61)

II.2.2.2.3.2.1. Cancer et démence

Le cancer et la démence ont une incidence qui augmente avec l'âge. Leurs prévalences étant élevées, le risque pour un individu âgé d'être porteur de ces deux pathologies semble important. Peu d'études ont évalué cette association. Nelson et al. sur une série des cas autopsiés ont mis en évidence, chez des patients connus pour avoir un glioblastome cérébral, des signes histologiques évocateurs de maladie d'Alzheimer (MA) dans 28% des cas (97). Burke et al. ont également mis en évidence une augmentation du risque de 6,7 d'avoir un cancer du pancréas quand un sujet a une MA (98). Toutefois, à l'inverse des ces résultats, deux études ont conclu à un possible effet protecteur du cancer sur l'apparition de la MA (99, 100). Ces résultats contradictoires pourraient être expliqués, d'après Roe et al., par un manque d'exhaustivité du recueil de données, les cliniciens ne s'attardant pas à faire le diagnostic de cancer chez les patients déments (100). Cependant, on ne peut éliminer la présence de mécanismes physiopathologiques identiques permettant le développement de cancer ou de démence (100), comme par exemple le processus d'apoptose, retrouvé en excès dans les démences et en défaut dans le développement des cancers (99).

L'association cancer et démence a un impact sur la survie. En effet, d'après l'étude de Raji, la survie à 6 mois après le diagnostic de cancer est de 33,3% chez les patients non déments contre 8,5% chez les patients déments (101). Ces résultats peuvent être rapportés à un diagnostic plus tardif des tumeurs avec pour conséquence des formes plus évoluées. Gupta et al. rapportent un risque multiplié par deux d'avoir un diagnostic de cancer colique porté post mortem chez les patients déments (102). De nombreux facteurs peuvent expliquer l'absence de diagnostic et la stadification incomplète (103). Par exemple, d'après Baillargeon, il existe des facteurs psychosociaux et économiques, qui, associés à la complexité d'évaluation des besoins de cette population, sous-estiment les patients déments atteints de cancer (104). De plus, le défaut de diagnostic pourrait également être en lien avec une difficulté de suivi, d'observance et de consentement causés par les troubles cognitifs (105). Par ailleurs, d'après Gorin, la différence de diagnostic peut s'expliquer par la pauvreté des symptômes et le manque de dépistage (106).

III.2.2.3.2. Cancer, traitement et personnes âgées

Les patients âgés bénéficient moins des traitements carcinologiques standard que les sujets jeunes (93). Cela est vrai pour l'ensemble des thérapeutiques : chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie (93). De nombreuses raisons sont évoquées pour expliquer ce sous traitement :

- L'absence de bénéfice à traiter. Le risque de décès semble être en lien avec les comorbidités du patient et pas avec le cancer (95).
- Les comorbidités, comme l'insuffisance rénale des patients, imposent un ajustement thérapeutique pour éviter la toxicité. En effet, par diminution des réserves fonctionnelles, le patient âgé tolère moins les chimiothérapies. Le patient ne bénéficie donc pas des doses standard (107).
- Les types de cancer, en particulier leurs caractéristiques biologiques, sont parfois différents dans la population âgée. Alors la prise en charge du cancer du patient nécessite des thérapeutiques non standardisées. Par exemple, la leucémie aiguë myéloïde peut avoir une forme chez le sujet âgé agressive ne répondant pas au traitement classique (107).
- Des études commencent à mettre en évidence des possibles toxicités des chimiothérapies entraînant un déclin cognitif et/ou fonctionnel après chimiothérapies chez des sujets âgés. La prudence, en particulier lors de terrain fragile, est donc conseillée (107).
- Les essais cliniques n'ayant pas inclus de patients âgés, le bénéfice du traitement dans cette population n'est pas vérifié.
- La prise en charge des patients est retardée par la méconnaissance des symptômes de la pathologie maligne qui est masquée par les conséquences des comorbidités (95). Ce retard au diagnostic est majoré par des habitudes et peurs culturelles banalisant le cancer au grand âge (93). Le patient est alors diagnostiqué à un stade sévère ou les thérapeutiques ne sont plus que palliatives.
- Les thérapeutiques ne sont pas mises en œuvre car la pathologie cancéreuse n'est pas affirmée par un examen anatomopathologique.
- La prise en charge du patient âgé souvent fragile est complexe, en particulier lors de mise en place de traitement « agressif ».

Toutefois, le patient âgé lorsqu'il est traité de façon standard tire un bénéfice de ce bon traitement. De plus, quand on interroge les patients âgés, ils révèlent le souhait de bénéficier d'un traitement standard et non d'un sous traitement (108). La collaboration cancérologue-gériatre est donc nécessaire afin d'évaluer ensemble les possibilités thérapeutiques des patients en analysant l'état global du patient (109).

III.2.2.4. Les pathologies cardiovasculaires

Le groupe des pathologies cardiovasculaires comprend l'insuffisance cardiaque, les coronaropathies, les troubles du rythme et de conduction, les pathologies cérébrovasculaires et enfin l'hypertension artérielle. Leurs prévalences augmentent au cours du vieillissement (110). Elles sont responsables d'un taux important de morbi-mortalité dans la population des plus de 65 ans (110).

III.2.2.4.1. Pathologies cardiovasculaires et mortalité

Les pathologies cardiovasculaires aux âges avancés sont différentes de celles des sujets jeunes. En effet, le vieillissement interfère avec les mécanismes physiopathologiques des pathologies engendrant des particularités à la fois en termes d'incidence et de prise en charge. Cette prise en charge est souvent insuffisante et responsable d'une importante mortalité.

L'insuffisance cardiaque diastolique est un exemple de ces pathologies ayant une spécificité liée à l'âge. En effet, la prévalence après 80 ans est de 70% alors qu'elle est de 10% avant 60 ans (110). De plus, les thérapeutiques efficaces ne sont pas strictement identiques à celles de l'insuffisance cardiaque systolique (110). Enfin, même lors de thérapeutiques adaptées, l'absence d'étude aux grands âges est responsable de difficultés thérapeutiques par apparition d'effets indésirables. L'ensemble de ces difficultés est de plus associé à un sous diagnostic ou sous traitement en lien avec une symptomatologie particulière (110). En effet, si les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont identiques quel que soit l'âge, la limitation fonctionnelle que cette pathologie engendre, en particulier chez le sujet âgé, limite son expression (110). Le patient âgé, insuffisant cardiaque sévère, s'autorégule, limite son effort et de ce fait peut être sous-traité. En conséquence, ces décompensations cardiaques sont plus fréquentes et responsables d'un taux de mortalité plus important (110).

La mesure des comorbidités

La mesure de la comorbidité est un exercice difficile pouvant se faire selon deux axes. Une mesure utilisant des échelles pondérant un cumul de comorbidités s'intéressant au fardeau de comorbidité et l'évaluation d'une comorbidité spécifique et son association avec une pathologie index. Cinq échelles de mesure du fardeau de comorbidité ont été validées dans la population âgée, la Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), la GIC (Geriatric Index of Comorbidity), l'index de Charlson, l'indice de Kaplan-Feinstein et l'Index of Coexistent Diseases (ICED). Ces échelles améliorent l'évaluation du fardeau de comorbidités, toutefois elles présentent de nombreuses limites. Quatre comorbidités spécifiques pourvoyeuses d'une forte morbi-mortalité sont mesurées classiquement en particulier dans le cadre de la décision de limitation de traitement : la maladie d'alzheimer, les troubles locomoteurs, le cancer et les pathologies cardiovasculaires. Ces pathologies ont comme particularité une physiopathologie qui s'intrique très fortement avec le processus normal du vieillissement expliquant en partie leur forte prévalence et incidence dans la population âgée.

II.2.3. Les théories de l'évolution de l'état de santé des populations : liens entre comorbidités et mortalité

Si l'augmentation de l'espérance de vie s'accompagne d'une augmentation de la prévalence du cumul de pathologies chroniques chez un même individu, cet état de fait est à l'origine d'un questionnement autour de l'évolution de l'état de santé des personnes âgées. La santé est "un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité". Parmi les questions émergentes, celle de savoir si les années gagnées sont des années avec plus d'incapacités ou d'activités est devenue centrale. Pour répondre à cette question, trois théories ont été proposées : la pandémie des incapacités, la compression de la morbidité et l'équilibre dynamique.

III.2.3. 1. La pandémie des incapacités ou expansion de la morbidité

Grunberg en 1977 puis Kramer en 1980 ont émis le postulat que l'allongement de l'espérance de vie serait en lien avec une espérance de vie avec une incapacité plus longue (111,112) (**figure 10**). En effet, ils défendent la théorie que la baisse de la mortalité est en lien avec une baisse de la létalité des pathologies chroniques. Puisque selon ce postulat, la date d'apparition des comorbidités ne change pas, les individus âgés vivraient alors plus vieux avec des pathologies chroniques qui seront de plus en plus sévères.

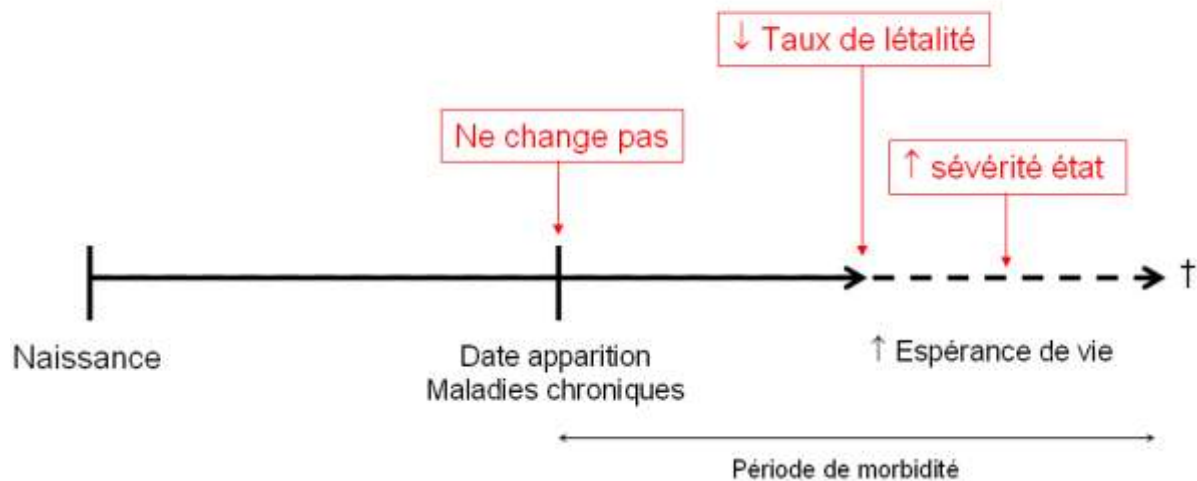


Figure 10. La pandémie des incapacités d'après Grunberg (111)

III.2.3. 2. La compression de la morbidité

La théorie de la compression de la morbidité a été développée en 1980 par Fries (113). Fries part du postulat que l'espérance de vie humaine est fixe. Dans une amélioration continue de l'innovation médicale et des conditions de vie des individus, il estime qu'il doit y avoir une réduction de la proportion des années vécues en mauvaise santé. L'individu ne vivra pas plus vieux mais de plus en plus en bonne santé. L'individu devrait donc avoir une espérance de vie sans incapacité de plus en plus longue en raison du décalage de la date d'apparition des maladies chroniques. En revanche, il y aurait un phénomène rebond lié au fait que la longévité est limitée, et que de ce fait les dernières années de vie seraient caractérisées par une

accumulation importante de maladies chroniques évoluées. Cet état correspondant au phénomène de compression de comorbidités que nous avons décrit plus haut.

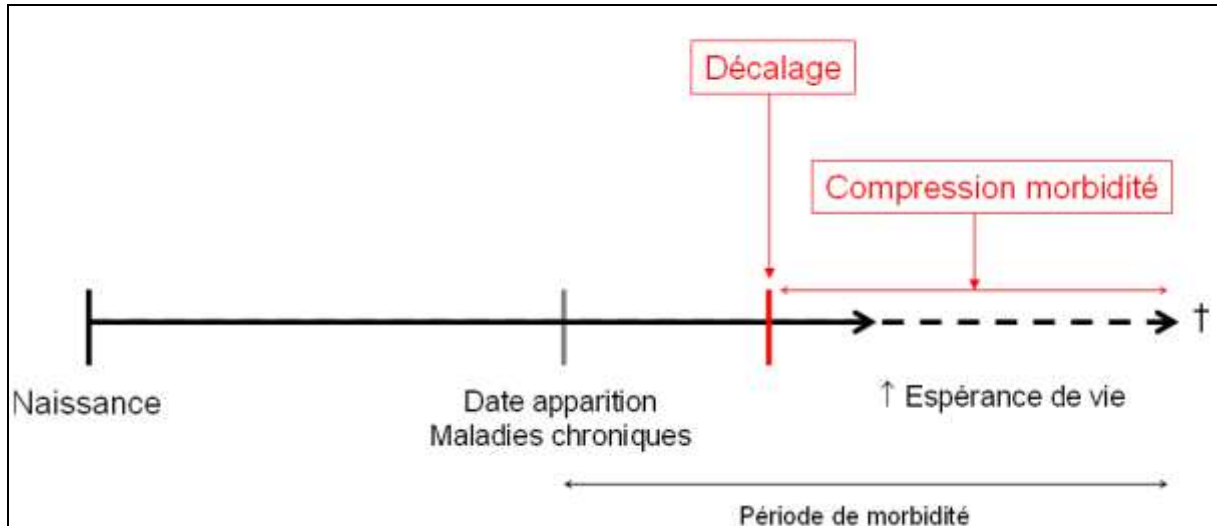


Figure 11. La compression de la morbidité d'après Fries (113)

II.2.3. 3. L'équilibre dynamique

Manton propose en 1982 une théorie, l'équilibre dynamique, qui se positionne entre les deux premières (114). Pour Manton, la date d'apparition des comorbidités est stable. Les améliorations sanitaires et sociales sont responsables d'une sévérité des comorbidités qui diminuent. L'augmentation de l'espérance de vie des individus se fait donc dans un contexte où les sujets ont des comorbidités dans une période longue mais ces dernières sont moins sévères.

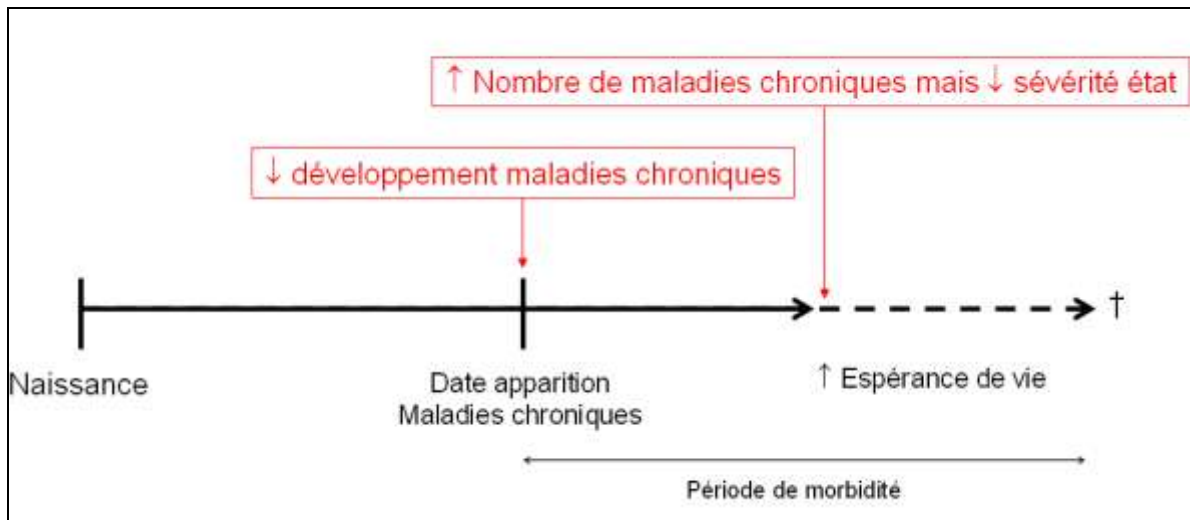


Figure 12. L'équilibre dynamique d'après Manton (114)

Depuis 1980, des éléments épidémiologiques grâce à de nombreuses cohortes ont essayé de vérifier ces théories. Si toutes les études issues de ces cohortes sont d'accord sur la baisse de la mortalité, il n'existe pas de consensus sur l'une ou l'autre des théories (115). Cependant, le phénomène de compression des comorbidités devient une réalité du quotidien pour les cliniciens.

Les théories de l'évolution de l'état de santé des populations : liens entre comorbidités et mortalité

Trois théories de l'évolution de l'état de santé ont été proposées : la pandémie des incapacités, la compression de la morbidité et l'équilibre dynamique. Grunberg en 1977 puis Kramer en 1980 ont émis le postulat que l'allongement de l'espérance de vie serait en lien avec une espérance de vie avec une incapacité plus longue (111,112). En effet, ils défendent la théorie que la baisse de la mortalité est en lien avec une baisse de la létalité des pathologies chroniques. La théorie de la compression de la morbidité développée en 1980 par Fries (113) part du postulat que l'espérance de vie humaine est fixe. L'individu devrait donc avoir une espérance de vie sans incapacité de plus en plus longue en raison du décalage de la date d'apparition des maladies chroniques. En revanche, il y aurait un phénomène rebond lié au fait que la longévité est limitée, et de ce fait les dernières années de vie seraient caractérisées par une accumulation importante de maladies chroniques évoluées. Manton propose en 1982 une théorie, l'équilibre dynamique, qui se positionne entre les deux premières (114). Pour Manton, la date d'apparition des comorbidités est stable. L'augmentation de l'espérance de vie des individus se fait donc dans un contexte où les sujets ont des comorbidités dans une période longue mais ces dernières sont moins sévères.

II.3. Les personnes âgées aux services d'accueil des urgences

Un nombre croissant de personnes âgées est pris en charge dans les services d'accueil des urgences. Ces patients consultent souvent dans le cadre de situations médicales sévères et complexes, qu'elles soient aiguës ou chroniques (116). Ces situations sont à l'origine d'une surmortalité. En effet, la proportion de patients âgés qui décède dans ces services est plus importante que les sujets jeunes (117). Puisque les données de la littérature ont montré que les patients âgés décédant aux urgences bénéficient dans 80% des situations de limitation de traitement (118), il nous a semblé opportun de présenter la problématique de la personne âgée aux urgences.

II.3.1. Epidémiologie

Douze à 24% des patients hospitalisés aux urgences en France ont plus de 75 ans. Ces chiffres sont globalement similaires aux autres pays européens et aux USA. Par ailleurs, la proportion de personnes âgées ayant recours aux urgences, comparée à la population plus jeune, ne cesse d'augmenter (116).

Le diagnostic principal porté motivant le recours à ce type de service hospitalier est souvent pluriel ou imprécis (117). En conséquence, les études mettent en évidence une proportion d'erreurs diagnostiques motivant des retours à domicile plus importants dans cette population. Les présentations atypiques des pathologies, les comorbidités, en particulier les troubles cognitifs comme la démence ou la confusion, engendrent des interrogatoires difficiles et expliquent ces difficultés diagnostiques (117). L'absence, dans 50% des cas, de proches pouvant aider le praticien dans sa démarche diagnostic par la recherche des comorbidités, des thérapies utilisées et dans l'anamnèse, majore ces difficultés. La présence, dans seulement 21,7% des situations, d'un courrier médical est donc dans ce contexte bien insuffisant pour aider l'urgentiste.

Si certains patients rentrent à domicile à tort, une grande partie d'entre eux (70 %) est hospitalisée. En effet, dans cette tranche d'âge, la proportion de patients hospitalisée est plus importante que dans la population plus jeune (116). Le mauvais état général, les comorbidités, la polymédication, certaines pathologies comme les troubles cognitifs, les pathologies cardiovasculaires, le diabète, semblent être des facteurs de risques à l'hospitalisation aux urgences chez ces sujets âgés (117). Pour autant, dans 66% des cas, la situation du patient est considérée comme stable (119). L'équipe du Pr Bonin-Guillaume a analysé les caractéristiques de ces patients de plus de 75 ans consultant aux urgences. Le nombre de comorbidités était de $6,1 \pm 5$ avec plus de 3 médicaments dans 49,7% des cas. Le risque de déclin fonctionnel et un niveau de dépendance sévère estimé par l'ADL (activities of daily living de Katz) étaient présents dans 68,2% des situations.

Enfin, ces patients décèdent aux urgences dans une proportion plus importante que la population jeune (118). La gravité des situations, la vulnérabilité des patients, la complexité de leur prise en charge en sont les principales raisons. Enfin, ces décès sont précédés dans 80% des situations d'une limitation de traitement (120).

II.3.2. État des lieux des urgences

Le service des urgences, initialement, était dédié à la prise en charge médicale des patients nécessitant des soins immédiats. Avec le temps, la mission a changé. Le service des urgences est devenu une porte ouverte 24 heures sur 24 pour des personnes souhaitant un avis non programmé hospitalier. Quatre patients sur 10 rentrent à l'hôpital en passant par les urgences. En conséquence, les services des urgences reçoivent de plus en plus de patients dans un contexte de diminution budgétaire ne permettant pas d'augmenter l'offre. On est donc dans une situation d'engorgement de ces services. Dans cette situation, et en raison de la spécificité de la prise en charge de la personne âgée malade, une attention particulière pour cette population vulnérable est nécessaire.

Il existe donc deux grands types de recours hospitalier chez la personne âgée, un recours pour un motif « vital » commun à l'ensemble de la population (infarctus du myocarde par exemple) et un recours pour un motif dont la gravité est en lien avec une population spécifique, la population âgée. Le motif de recours « vital » ne doit pas faire oublier les décompensations multiples accompagnant ces problématiques en lien avec un défaut de capacité fonctionnelle d'adaptation des autres systèmes. Pour les autres patients semblant stables, ils sont souvent hospitalisés dans un contexte de chute, de iatrogénie ou de troubles neuropsychiatriques.

Le recours aux urgences inapproprié de cette population existe mais semble peu fréquent. Ce motif de recours ne correspondant pas aux patients bénéficiant de limitation de soins, il ne sera pas traité dans ce chapitre.

II.3.2.1. Les motifs de recours faussement « anodins » les plus fréquents dans la population âgée consultant aux urgences

II.3.2.1.1. Les troubles neuropsychiatriques

Un quart des patients âgés consultant aux urgences ont un trouble neuropsychiatrique (116). Ces troubles neuropsychiatriques sont présentés par des patients ayant une démence, une confusion ou un syndrome dépressif. La confusion par son caractère particulier dans cette population sera détaillée.

La confusion est une entité clinique présente chez 7 à 10% des patients âgés consultant aux urgences (116). Elle est définie comme une altération brutale et réversible des fonctions

cognitives sources d'hallucinations, de désorientation temporo-spatiale et de grande anxiété (121). Elle est le résultat d'une fragilité cognitive présente chez les patients déments mais pas seulement. Elle est généralement sous diagnostiquée. En effet, si son diagnostic dans sa forme « delirium », lorsque l'anamnèse est possible grâce à la lettre du médecin ou la présence d'un proche, est simple, il est bien plus délicat dans sa forme apathique, forme fréquente lors de l'avancée en âge. Enfin, elle est souvent considérée, quand elle est diagnostiquée, comme un symptôme satellite gênant mais sans conséquence. Pourtant comme pour le delirium tremens, confusion du sujet jeune, la confusion est source d'augmentation du risque de décès par déshydratation, dénutrition, alitement... (116). Ce symptôme fréquent aux urgences est donc tout sauf anodin et pourtant si mal considéré.

II.3. 2. 1. 2. La chute

La chute représente 15 à 30% des motifs de recours aux urgences (116). Elle est le symptôme, soit d'une pathologie cardiovasculaire ou neurologique (20% des cas), soit le symptôme d'une grande vulnérabilité de la personne âgée (116). Elle est donc fréquente dans cette population, pour autant elle n'occasionne pas souvent le recours aux urgences. Ce motif de recours doit donc faire évoquer trois grandes situations : elle est le symptôme d'une pathologie cardiovasculaire ou neurologique ou/et elle est la conséquence d'un traumatisme (hématome, fracture) ou/et elle est la résultante d'une situation générale du sujet vulnérable devenant problématique. Elle est donc en tout état de cause non "anodine".

II.3. 2. 1. 3. La iatrogénie et l'intoxication alcoolique

11% des patients âgés de plus de 65 ans sont consultants aux urgences dans le cadre d'une iatrogénie, 5 à 14% pour des pathologies liées à l'alcool. Les modifications pharmacodynamiques ou cinétiques liées au mécanisme du vieillissement sont en partie responsables de ces phénomènes. L'accumulation des comorbidités entraînant une polyconsommation majeure encore ce phénomène. L'apparition de ce type de problématiques doit alerter. En effet, elles sont les signes d'une vulnérabilité et potentiellement d'un trouble neuropsychologique. La iatrogénie doit faire suspecter une mauvaise observance médicamenteuse pouvant être le signe d'un trouble mnésique. L'abus d'alcool doit, lui, entraîner une enquête sociale car il est souvent le signe d'un isolement dans cette population.

La prise en charge se doit donc d'être globale, médicale et sociale et non banalisée lors de ce type de recours.

II.3.3. La prise en charge des patients âgés aux urgences

La prise en charge traditionnelle des patients consultant aux urgences nécessite rapidité, précision et expertise du niveau de sévérité de l'atteinte monopathologique. La prise en charge des patients âgés se doit d'être, lors d'un recours pour une cause vitale, identique. Toutefois, elle doit être accompagnée d'une prise en charge globale pour prévenir la cascade des décompensations des autres organes, spécificité du patient âgé. La prise en charge des sujets âgés se doit donc d'être à la fois rapide et lente, précise et globale. Pour l'ensemble des autres types de recours non vital, ils peuvent être assimilés à des consultations inadaptées aux soins prodigués aux urgences. C'est vrai dans une certaine mesure pour un certain nombre de patients relevant plus de soins et de filières gériatriques définis, permettant de les prendre en charge de façon efficace. Toutefois, dans un contexte de diminution des temps de consultation des généralistes, de la difficulté d'admission dans les lits d'hospitalisation complète spécialisée en gériatrie, nécessaire pour un grand nombre de patients fragiles (augmentation des patients âgés, DMS plus longue dans ces services, peu de lits) le recours aux urgences de cette population se majore.

Du fait de ce constat, une conférence de consensus sur la prise en charge des patients de plus de 75 ans aux urgences a été réfléchi en 2003 par les urgentistes et les gériatres. La particularité de cette conférence a été de s'intéresser au patient et non au motif de son recours ou à ses symptômes (119). Un véritable souhait de démarche globale a donc été initié. Le développement de l'amont, avec une sensibilisation des organisations permettant d'éviter l'arrivée aux urgences en privilégiant la prise en charge de ces patients dans des structures plus adaptées, a été proposé. Un test de dépistage nommé ISAR (Identification of Senior At Risk) permettant de repérer les patients nécessitant plus particulièrement une évaluation globale gériatrique a été proposé (122). Ces mesures ont été associées à l'arrivée dans les services d'urgences des équipes mobiles de gériatrie dont le rôle est d'aider l'urgentiste dans sa prise en charge du patient gériatrique. En particulier, elles sont présentes pour évaluer globalement le patient et penser « diagnostic rentable » et non diagnostic et traitement à tout prix. L'ensemble de ces mesures s'est déployé dans un environnement où les filières gériatriques se développent mais restent toutefois insuffisantes pour répondre à l'ensemble

des besoins. Les patients âgés fragiles continuent donc d'affluer dans les services d'urgences. Ils continuent à y mourir alors que ces services n'ont pas été pensés pour répondre à la limitation de traitement et à la fin de vie d'une population vieillissante souvent seule (116).

Les personnes âgées aux services d'accueil des urgences

Douze à 24% des patients hospitalisés aux urgences en France ont plus de 75 ans. Par ailleurs, la proportion de personnes âgées ayant recours aux urgences, comparée à la population plus jeune, ne cesse d'augmenter (116). Le diagnostic principal porté motivant le recours à ce type de service hospitalier est souvent pluriel ou imprécis (117). Dans 66% des recours, la situation du patient est considérée comme stable (119). Le nombre de comorbidités de ces patients est de $6,1 \pm 5$ avec un risque de déclin fonctionnel présent dans 68,2% des situations. Enfin, ces patients, décédant aux urgences dans une proportion plus importante que la population jeune, ont dans 80% des situations une limitation de traitement (118, 120). Il existe 2 grands types de recours aux services des urgences dans cette population, un recours pour un motif "vital" et un recours pour un motif classiquement considéré comme non vital dont la gravité est en lien avec la population âgée vulnérable. Parmi ces motifs on retiendra : les troubles neuropsychiatriques, la chute, la iatrogénie et l'intoxication alcoolique. Du fait de ces spécificités en lien avec la vulnérabilité du sujet âgé, la prise en charge des patients dans les services d'urgences se doit donc d'être globale afin de traiter à la fois la monopathologie mais aussi les conséquences des pathologies en cascade, fréquentes dans cette population. Ainsi, pour aider les acteurs de soins des services des urgences dans cette pratique spécifique, des équipes mobiles de gériatrie ont intégré ces unités.

II.4. La décision de limitation de traitement

Jusqu'au siècle dernier et depuis l'aube des temps, la mort comme aboutissement d'une prise en charge médicale était considérée par les médecins comme un échec. Sauver les patients était le seul but à atteindre (123). Aucune étude ou réflexion publiée ne s'intéressait aux conséquences pour l'individu en termes de bénéfices/risques de l'utilisation des nouvelles

thérapeutiques, innovantes et performantes (123). La prise en charge des pathologies aiguës était le seul but à atteindre.

Avec la transition épidémiologique associant l'apparition d'un cumul de pathologies chez un même individu âgé et les incapacités qui y sont liées, et l'inversement de la balance des pathologies aiguës/ chroniques au profit des pathologies chroniques, les acteurs de soins mais aussi les scientifiques ont commencé une réflexion sur les conséquences en particulier éthiques de ces thérapeutiques dites "invasives" (123). Le concept de décision de limitation de traitement est ainsi apparu.

II.4.1. L'émergence d'un concept

II.4.1.1. Définitions

Il existe de nombreuses définitions de la décision de limitation de traitement. Ces différentes définitions sont inhérentes à des situations cliniques multiples mais aussi à des approches culturelles différentes (123).

Une des premières définitions éditées en 1987, issues du Hasting center, institut de bioéthique américain, décrit la limitation de traitement comme la limitation de « toute intervention, technologie, procédure médicale ou médication administrée à un patient afin de reporter le moment de la mort, que le traitement affecte ou non la maladie menaçant la vie ou des fonctions biologiques » (123). Le « Council on ethical and judicial affairs » de l'American Medical Association a proposé une définition plus restrictive de la limitation de traitement, et la définit comme la non utilisation d'un traitement permettant de prolonger la vie incluant la ventilation, l'hémodialyse, la chimiothérapie mais aussi les antibiotiques, la nutrition et l'hydratation (123).

En Suède, Melltorp propose une définition incluant, comme la définition du « Council », une notion technique basée sur la limitation de procédés thérapeutiques comme la ventilation, l'hémodialyse, l'oxygénation extra corporelle, l'assistance circulatoire, le pacemaker, les traitements vasoactifs, les diurétiques, les cytostatiques, les transfusions, les antibiotiques, la nutrition et l'hydratation (123).

Récemment, après diverses réflexions et études, la définition de la décision de limitation de traitement a été précisée dans l'ensemble des pays développés. Les circonstances et lieux

cliniques dans lesquels était le patient ont affiné la définition. Ainsi, diverses formes de décisions de limitation de traitement ont été distinguées (123, 124) :

- L'absence de mise en place de mesure de réanimation cardio-respiratoire. Cette limitation n'inclut pas l'utilisation antérieure de thérapeutiques dites « invasives ou agressives ». Cette limitation a pour conséquence la plupart du temps la mise en place d'une procédure de "ne pas ressusciter" ou "do not resuscitate".
- L'absence de mise en place d'un traitement nécessaire à la survie du patient. Il est à noter que la notion de compréhension du geste et de ses conséquences apparaît dans cette définition. C'est l'abstention thérapeutique ou le « withholding treatment ».
- Le retrait d'un traitement en cours, sans substitution par un traitement équivalent. La notion de décès relatif à l'arrêt de la thérapeutique doit être expliqué et connu par le patient. C'est la cessation de traitement ou le « withdrawal » dans le cas spécifique de l'hémodialyse et l'arrêt de dialyse ou le « discontinus dialyse ».

Enfin, en France, la loi du 22 Avril 2005 n° 2005-370 a réglementé le concept de décision de limitation de traitement. Elle donne (125) :

- Le droit d'interrompre ou de ne pas entreprendre des traitements jugés « inutiles, disproportionnés ou n'ayant d'autre effet que le maintien artificiel de la vie » (art.1 et 9).
- Le devoir de « rechercher et de prendre en compte la volonté de la personne » de refuser un traitement (art.3, 6 et 7).
- Le devoir « d'assurer dans tous les cas la continuité des soins » et l'accompagnement de la personne (art.1, 4, 6 et 9).
- La « possibilité d'utiliser des traitements dans l'intention de soulager la souffrance, même s'ils risquent d'abrégé la vie » (art. 2).

II.4.1.2. Étiologie de la décision de limitation de traitement

II.4.1.2.1. Les avancées médicales

Au cours du XX^e siècle, la médecine a connu de nombreuses avancées en matière de possibilité de maintenir en vie les patients (123). C'est en 1950 que les premiers respirateurs permettant la ventilation mécanique, ont permis d'aider à sauver de nombreux patients, en particulier les patients à l'époque atteints de poliomyélites (123). Dans la deuxième moitié du XX^e siècle, les drogues cardio et vaso actives ont été développées et utilisées afin de sauver de nombreux patients d'une mort inéluctable (123).

Dans un même temps, les compétences médicales par le développement de la recherche et de l'enseignement de la médecine ont permis de développer et d'utiliser de nombreuses thérapeutiques (123). En parallèle, les hôpitaux se sont développés et ont permis aux patients les plus graves d'être tous pris en charge dans des services de plus en plus à même de régler des situations complexes.

II.4.1.2.2. Les critères de décision de limitation de traitement

La fin de vie inéluctable est le motif de limitation de traitement le plus fréquent (123). En effet, dans cette situation, la limitation de traitement s'inscrit dans un refus de prolonger l'agonie. Le maintien ou l'initiation de thérapeutiques « agressives » n'ont dans ces situations aucun objectif curatif et donc aucune légitimité (126). Toutefois, le diagnostic de fin de vie inéluctable doit être argumenté par un diagnostic précis accompagné par une notion d'atteinte au pronostic vital. Ces éléments sont donnés en partie par les scores de gravité (126). Il existe deux scores, l'APACHE et le SAPS, développés en réanimation, qui évaluent les risques statistiques de mortalité (123). Toutefois, ces scores statistiques ne sont pas validés dans les situations individuelles (123). Ce sont des éléments indicateurs qui ne suffisent pas à la prise de décision (123, 126).

La notion d'incapacité majeure ou de qualité de vie très dégradée sont des facteurs intervenant dans la décision de limitation de traitement (126, 127). Il existe des échelles permettant d'évaluer ces deux paramètres. Toutefois, les échelles existantes d'autonomie et de qualité de vie peuvent évaluer le patient au temps t (épisode aigu) mais ne sont pas prédictives de ces mêmes paramètres après la décision de limitation de traitement (126). Par contre, la

connaissance de l'état antérieur du sujet (t-1) peut permettre d'estimer l'évolution possible de ces paramètres. Toutefois, l'incertitude quant au pronostic fonctionnel ou à la qualité de vie est suffisante pour que la connaissance de ces paramètres ne puisse permettre à elle seule de déterminer la décision de limitation de traitement (126).

L'âge avancé est dans les études un des facteurs de limitation de traitement (123). P. Leconte dans son étude aux urgences met en évidence une augmentation de décision de limitation de traitement chez les patients les plus âgés (120, 127). Les comorbidités, reflets du vieillissement et en partie de l'état général du patient, sont également des facteurs intervenant dans les décisions de limitation de traitement (120). La douleur intolérable ou la souffrance sont des critères déterminants dans la décision de limitation de traitement. Comme l'ensemble des autres critères, ils ne suffisent pas. Toutefois, pour certains auteurs, ce sont des critères majeurs (123).

La notion de coûts n'est pas étrangère dans la concertation avant une décision de limitation de traitement. Toutefois, d'un point de vue formel, le constat de non utilité d'un traitement exclut la notion de coûts (126, 127). Cette notion est pourtant discutée dans de nombreux pays. En effet, si cette notion de coûts n'apparaît pas dans les consensus français, elle est présente dans les consensus américains (126, 127).

Enfin, un des éléments majeurs de la décision de limitation de traitement est en lien avec les questions éthiques relatives à la bienfaisance, au principe d'autonomie et à la collégialité.

II.4.1.2.3. Les questions éthiques

C'est dans les années 1990 que les réanimateurs ont publié les premières études de réflexions sur la limitation de traitement (128). Ces réflexions ont été la conséquence de l'avancée toujours plus importante des innovations thérapeutiques dans un contexte d'augmentation des patients comorbides et dépendants. En effet, les praticiens ont été confrontés à la possibilité de traiter des patients vulnérables pour lesquels les traitements étaient inefficaces ou préjudiciables (127). Le concept de "futility" décrivant cette situation a été défini en conséquence par les Américains (129). De nombreuses questions éthiques ont été soulevées dans ce contexte de "futility" : pour quels patients (les critères de décision) et dans quelles conditions.

L'éthique du grec *éthos* (au sens de : « manière d'être ») est défini comme une réflexion philosophique sur :

- Les concepts exprimant une valeur (le bien, le mal, le juste, l'injuste).
- Les principes généraux qui mettent en application ces concepts à toute activité humaine (action ou omission).

La décision de limitation de traitement est une application éthique du concept d'omission et d'action. En effet, la décision de limitation de traitement est caractérisée par la décision de ne pas faire un acte (omission) qui aurait pour conséquence le mal. La philosophie est qu'il est plus juste de laisser faire un mal dont on n'est pas la cause que de provoquer ce mal (126). C'est le « withholding treatment ». Mais la décision de limitation de traitement est également l'action quand il est décidé d'arrêter une thérapeutique inefficace et préjudiciable. C'est le « withdrawal treatment » (126). Dans les deux cas, le praticien doit rechercher la bienfaisance pour le patient (126).

A la suite de la mise en place du texte de loi de 2005, le concept de décision de limitation de traitement est devenu également une problématique déontologique. En effet, la règle ayant été écrite, la décision de limitation de traitement est un concept dont l'application en fonction du texte est imposée aux médecins (130). Toutefois, l'application de la limitation de traitement n'en reste pas moins une décision unique nécessitant une réflexion éthique dans chaque situation.

Les conditions de prises de décision de limitation de traitement sont des sujets éthiques également très discutés lors de ces décisions. En effet, la place de la décision collégiale incluant praticiens, mais aussi et surtout patients et familles, est cruciale. Cette problématique a particulièrement été soulevée du fait des conclusions d'un certains nombres d'études mettant en évidence une absence de décisions concertées (131). Cette absence de concertation a été justifiée dans les années 1990 par le manque de législation (132). En conséquence, le praticien avait une crainte de procédure pénale (132). Suite d'abord aux recommandations des sociétés savantes puis au texte de loi, cette justification est devenue obsolète (132). La collégialité nécessaire pour une décision éthique afin d'assurer débat et consensus est donc devenue la règle (132).

De plus, le principe d'autonomie caractérisé par la nécessité que l'individu soit libre de déterminer la conduite de son existence prévaut dans l'ensemble des textes au principe de

bienfaisance (126). L'avis du patient est donc un élément essentiel dans la décision de limitation de traitement (126). Toutefois, en France, cette autonomie de décision s'inscrit dans un principe universel qui impose au patient un choix qui ne peut être irrationnel ou dangereux pour lui (126). Cela implique que la décision du patient doit être partageable et rationnel pour autrui, famille ou professionnels (126). La décision devant être partageable, la délibération collective pour définir le rationnel est nécessaire. En effet en absence d'indicateurs formels indiquant la conduite des pratiques dans chaque situation, il y a nécessité à colliger et à discuter de l'ensemble des facteurs permettant d'aider à la décision (126). Pourtant, les études mettent en évidence que la collégialité dans les décisions de limitation de traitement n'est pas toujours respectée (131). De plus, la représentativité des groupes de décisions est hétérogène en fonction des pays et des centres. On note la présence des infirmières dans 52% des cas en Europe, pour 96 % aux USA (131).

Enfin, le principe d'autonomie peut, dans certaines situations, être difficile à mettre en place. En effet, les patients dont la conscience ou le jugement ou la compréhension sont altérés, ne peuvent bénéficier pleinement de ce principe (133). Dans cette situation, le rôle des directives anticipées de la famille et en France de la personne de confiance est primordiale (133).

La décision de limitation de traitement, un concept

Diverses formes de décisions de limitation de traitement peuvent être distinguées (123, 124) : l'absence de mise en place de mesure de réanimation cardio-respiratoire ("ne pas ressusciter" ou "do not resuscitate"), l'absence de mise en place d'un traitement nécessaire à la survie du patient (abstention thérapeutique ou le "withholding treatment"), le retrait d'un traitement en cours, sans substitution par un traitement équivalent (la cessation de traitement ou le « withdrawal »). En France, la loi du 22 Avril 2005 n° 2005-370 a réglementé le concept de décision de limitation de traitement, c'est « le droit d'interrompre ou de ne pas entreprendre des traitements jugés inutiles, disproportionnés ou n'ayant d'autre effet que le maintien artificiel de la vie » (art.1 et 9) (125). Les études mettent en évidence que la décision de limitation de traitement est classiquement associée aux situations de mort inéluctable rapide sans traitement, lors de notion d'incapacité majeure ou de qualité de vie très dégradée et chez les sujets âgés (123, 126, 127). D'un point de vue éthique, la décision de limitation de traitement est une application du concept d'omission et d'action. En effet, la décision de limitation de traitement est caractérisée par la décision de ne pas faire un acte (omission) qui aurait pour conséquence le mal mais également la non action quand il est décidé d'arrêter une thérapeutique inefficace et préjudiciable. Enfin, la décision de limitation de traitement se doit de respecter le principe d'autonomie de décision du patient ainsi que le principe de collégialité.

II.4.2. La décision de limitation de traitement en pratique

II.4.2.1. Fréquence et utilisation de la décision de limitation de traitement

Les études mettent en évidence des pratiques différentes en fonction des structures, des équipes, de la population étudiée et des pays.

II.4.2.1.1. Utilisation de la limitation de traitement en fonction des pays et des structures/services

Aux États-Unis, l'étude de Prendergast s'intéressant aux patients décédés en réanimation déclare que 70% des patients avaient eu une décision de limitation de traitement (124). En France, l'équipe de E Ferrand en 2002 a fait une étude prospective multicentrique qui mettait en évidence un nombre de décisions de limitation de traitement de 11% rapporté à l'ensemble des patients hospitalisés en réanimation et de 53% dans la population plus restreinte des patients décédés (131). La décision de limitation de traitement était donc plus fréquente dans une population de patients décédés. Ces résultats sont attendus au regard de la définition de la limitation de traitement qui inscrit la pratique dans une connaissance d'un décès probable (124). Les deux études semblent mettre en évidence une pratique de décision de limitation de traitement plus fréquente aux USA (123). Ces résultats sont cohérents avec la revue de la littérature de CL Sprung qui confirme que la décision de limitation de traitement est plus importante aux USA que dans les autres pays du monde. E Ferrand explique cette différence par la diffusion aux USA de consensus et de guides sur la décision de limitation de traitement qui a été plus précoce qu'en Europe (131).

Dans les services d'urgences, P Leconte en France a montré dans une étude multicentrique prospective, que 78,8% des patients décédés avaient eu une limitation de traitement (120). N Damghi, au Maroc, dans une étude monocentrique, a, lui, montré un taux inférieur de décision de limitation de traitement, 30,5 % des patients décédés (134). Les différences culturelles et religieuses entre les pays ont été évoquées comme explication à ces résultats différents (127, 134).

Dans les maisons de retraite, il existe également une grande variation de la fréquence de la décision de limitation de traitement en fonction des pays (135). Comme pour les services des urgences, la culture et les religions ont été les hypothèses émises. Ainsi, la décision de

limitation de traitement avait une fréquence de 66% aux USA dans l'étude de D Schwartz (135) et 16,4% à Taiwan dans l'étude de YT Lo (136).

II.4.2.1.2. Utilisation de la limitation de traitement en fonction des équipes

La décision de limitation de traitement est également une question d'équipe (123). En effet dans un même pays, dans un même type de service, les taux de décision de limitation de traitement peuvent être différents. En exemple, si dans l'étude de D Schwartz, la fréquence de la décision est de 66% en maison de retraite aux USA, elle est de 40% dans l'étude de B Messinger-Rapport qui a été faite dans le même contexte (137).

Les décisions de limitation de traitement sont donc très hétérogènes en fonction des structures, des équipes, des pays (124). Des hypothèses culturelles, religieuses, sociales ont été évoquées. Toutefois, cette hétérogénéité peut également être expliquée par d'autres éléments plus formels (124) :

- Une absence d'étude permettant d'aider à la prise de décision. En conséquence, dans le domaine de la décision de limitation de traitement, il n'existe pas "d'Evidence Based Medecine" permettant d'orienter les pratiques cliniques.
- Une absence de consensus médical. Ce vide procédural en lien avec l'absence de recherche est responsable d'une approche individuelle des pratiques au sein d'une même structure.
- Des législations différentes en matière d'éthique dans les états, aux USA et dans les pays du monde.

II.4.2.2. Les types de limitation de soins

L'analyse de la bibliographie permet de mettre en évidence 3 grands types de décision de limitation de soin, le « ne pas réanimer » (« do not resuscitate »), l'arrêt de dialyse (discontinue dialysis) ou l'arrêt des thérapeutiques (withdrawing) et l'absence d'instauration de traitements (withholding).

II.4.2.2.1. « Ne pas réanimer » (« do not resuscitate »)

"Ne pas réanimer" est une pratique issue de la nécessité d'envisager des directives anticipées pour des patients dont le principe de bienfaisance exclut la réanimation cardiorespiratoire lors d'arrêt cardiaque. Cette situation peut se présenter dans les soins chroniques comme dans les soins aigus (138). La décision de « Ne pas réanimer » est la plupart du temps prise par le médecin avec un temps de concertation plus ou moins effectif avec l'équipe de soin, la famille et le patient (138). Cette décision est colligée et justifiée dans le dossier médical du patient (138, 139).

De nombreux facteurs ont été évoqués comme responsables de la décision de « Ne pas réanimer ». Ces facteurs ne sont pas toujours identiques en fonction des services ou structures. En effet, l'institutionnalisation a été associée positivement à la décision de « Ne pas réanimer » dans les études faites en hospitalier, ce qui n'est évidemment pas le cas en institution (135). Toutefois, l'ensemble des facteurs associés à une décision de « Ne pas réanimer » était en lien la plupart du temps avec un mauvais état de santé et/ou une mauvaise qualité de vie (135, 140). Or, ce mauvais état de santé serait responsable d'un probable état « grabataire » après une réanimation cardio-respiratoire. Dans cette situation, c'est le principe de bienfaisance qui pourrait s'appliquer.

D'un point de vue quantitatif, dans l'étude de P Jonsson, la décision de « Ne pas réanimer » en hospitalisation avait été faite pour 4% de l'ensemble des patients et pour 70 % des patients décédés. Dans les institutions, la directive anticipée de « Ne pas réanimer » est très souvent discutée (137). Toutefois, les études mettent en évidence une grande variabilité de cette directive avec prévalence allant de 10% à 69% (137) en lien en particulier avec les législations, les cultures et religions dans chaque pays (136).

II.4.2.2.2 L'arrêt de dialyse (discontinue dialysis) ou l'arrêt des thérapeutiques (withdrawing)

L'arrêt de dialyse s'inscrit dans une décision d'arrêter un traitement artificiel permettant de maintenir la vie. L'arrêt de dialyse a été évoqué lorsque le patient ne semble plus bénéficier du maintien de cette thérapeutique. Le principe de bienfaisance est alors évoqué. DJ Hirsch et al. ont proposé des critères de non bénéfice de dialyse (141):

- Patient dément.

- Patient ayant un cancer métastatique.
- Patient avec une pathologie neurologique irréversible ayant des conséquences fonctionnelles significatives.
- Patient avec des lésions, multiples, aiguës, d'organes.
- Patient ne pouvant plus bénéficier techniquement d'un support de dialyse.

Dans l'étude française de R Clement, la démence sévère et les pathologies neurologiques irréversibles sévères sont les deux motifs d'arrêt de dialyse (141). Enfin, l'avancée en âge et les comorbidités semblent être également un facteur d'arrêt de dialyse (142, 143).

Dans toutes les situations, une décision clairement émise du patient d'arrêter le traitement doit avoir été faite (141). Les directives anticipées mises en place idéalement dès l'instauration de la dialyse ont été recommandées afin d'éviter des décisions prises dans un contexte de dépression du patient (144).

Les études mettent en évidence que les décisions d'arrêt de dialyse nécessitent du temps (141). Elles sont prises après un déclin du patient évoluant depuis des semaines ou des mois (141).

D'un point de vue quantitatif, l'arrêt de la dialyse est la principale étiologie de décès chez les patients âgés de plus de 75 ans bénéficiant de cette thérapeutique (141). Dans la population générale de patients dialysés, elle est la cause de 20,4% des décès (141).

L'arrêt des thérapeutiques (withdrawing) est un concept, en dehors de la situation spécifique de l'arrêt de dialyse, étudié et assimilé à l'absence d'instauration de traitement nécessaire à la survie (120).

II.4.2.2.3. L'absence d'instauration de traitement (withholding)

L'absence d'instauration de traitement a été essentiellement étudiée dans les soins aigus, en particulier dans les unités intensives et dans les services d'urgences (120, 134, 145).

En effet, le développement d'une grande technicité dans ces services a permis de proposer des traitements invasifs lourds aux patients ayant le pronostic vital en jeu. Toutefois, les bénéfices de ces traitements ne sont pas toujours effectifs, en particulier pour les patients les plus vulnérables (128). En conséquence, les praticiens de ces services ont réfléchi et étudié, dès

1980, la possibilité de ne pas instaurer de thérapeutiques invasives devant le risque d'une mauvaise balance bénéfices/risques (128).

Comme pour les deux autres types de limitation de traitement, l'état vulnérable du patient est un facteur de décision à l'absence d'instauration des thérapeutiques. Cet état vulnérable est secondaire à de multiples facteurs comme l'âge, les comorbidités, l'état fonctionnel ou certaines pathologies aiguës (145).

D'un point de vue quantitatif, les études rapportent chez les patients décédés, un nombre de décisions antérieures de ne pas instaurer de traitement invasif dans près de 80% des cas (120).

La décision de limitation de traitement en pratique

L'incidence de la limitation de traitement diffère en fonction des pays, des structures mais aussi des équipes. Les explications avancées pour expliquer ces différences sont culturelles, religieuses, sociales mais aussi en lien avec une absence formelle de consensus international et de recherche importante dans le domaine. Trois types de limitation de traitement peuvent être différenciés : « Ne pas réanimer », pratique issue de la nécessité d'envisager des directives anticipées pour des patients dont le principe de bienfaisance exclut la réanimation cardiorespiratoire lors d'arrêt cardiaque, l'arrêt de dialyse ou l'arrêt de thérapeutiques actives (withdrawing) évoqués lorsque le patient ne semble plus bénéficier du maintien de cette thérapeutique, et l'absence d'instauration de traitement (withholding), particulièrement évoquée dans les services d'urgences ou de soins intensifs lors de décisions de thérapies dites "agressives" ne semblant pas pouvoir apporter de bénéfices aux patients.

III. Méthodologie générale

Les facteurs influençant la décision de limitation de traitement sont peu connus. Les quelques études publiées montrent que l'avancée en âge et les maladies, qu'elles soient aiguës et/ou chroniques, sont des variables qui pèsent dans la prise de décision d'une limitation de traitement. Afin de mieux comprendre les déterminants de la décision de limitation de traitement chez la personne âgée, nous avons mené trois études. Les deux premières sont des études dites « originales » car elles reposent sur un recueil de données prospectives directement auprès de la personne âgée. Ces deux études avaient le même objectif qui était de déterminer l'influence des comorbidités et de l'âge sur la prise de décision de la limitation de traitement dans une population de personnes décédant dans les services d'accueil des urgences. La troisième est une revue systématique de l'ensemble des études publiées sur les limitations de traitement, couplée à une méta analyse. Cette dernière étude avait pour objectif principal d'identifier les déterminants de la décision de limitation de traitement.

III.1.Types d'études

III.1. 1. Études 1 et 2

Le plan d'étude utilisé pour les deux premières études originales a été transversal. Une étude transversale est une étude d'observation qui examine une photographie à un instant donné d'une population avec ses caractéristiques morbides et ses facteurs de risques (146). Tous les individus présents au moment de l'enquête ont été inclus sans sélection sur une maladie spécifique (cas-témoin) ou une exposition particulière (cohorte) (146).

Ce schéma d'étude a été choisi car approprié dans notre recherche pour déterminer une association entre un facteur particulier, le fardeau de comorbidité, mesuré par une échelle de comorbidité, et un critère de jugement, la décision de limitation de traitement.

La première des deux études était une étude dite pilote. En effet, elle a été initiée dans un centre unique, le service d'accueil des urgences du CHU d'Angers, sur un nombre limité de patients.

La seconde est une étude de plus grande envergure car multicentrique et issue de l'obtention d'un appel à projet de type Programme Hospitalier de Recherche Clinique (n° 20-5) obtenu en

2003 par l'équipe de recherche en thérapeutique de l'Université de Nantes et le service des urgences de Nantes.

III.1. 2. Étude 3

La troisième étude est une revue systématique de la littérature avec méta analyse. Les revues de la littérature avec méta analyse ont été conçues afin de synthétiser et clarifier les résultats de multiples études dans un champ de recherche précis (147). Elles doivent aider les praticiens, les chercheurs et les politiques dans leurs activités grâce à la précision de l'information qu'elles apportent (147). Ce type d'étude a été choisi pour compléter notre recherche suite aux résultats contradictoires trouvés dans les deux premières études transversales, non explicités dans la littérature, et du fait du manque de données consensuelles publiées sur la question. Le but recherché était tout d'abord de préciser, synthétiser et clarifier les données de la science sur la thématique de notre recherche et secondairement, grâce à la méta analyse, d'apporter de nouveaux résultats issus de la synthèse de ces études.

III.2. Population étudiée

III.2.1. Études 1 et 2

La population étudiée dans l'étude 1 est issue de l'ensemble des patients consultant dans le service d'accueil des urgences du CHU d'Angers ayant comme particularité d'être tous décédés dans ce service. Entre avril 2008 et septembre 2009, 184 patients ont été inclus. Le critère d'inclusion était d'être décédé dans le service d'accueil des urgences. Les critères d'exclusion ont été l'hospitalisation pour un motif traumatologique.

La population étudiée dans l'étude 2 est issue de l'ensemble des patients décédés dans 171 services d'accueil des urgences en France et 3 en Belgique. Entre novembre et décembre 2004 et avril et mai 2005, 2512 patients ont été inclus. Les critères d'exclusion ont été l'hospitalisation dans les services d'accueil d'urgences spécialisés en traumatologie et psychiatrie.

Les patients ont tous bénéficié d'un examen clinique complet effectué par un médecin des services d'accueil des urgences. A l'issue de cet examen, un formulaire complet standardisé et

structuré a été implémenté afin d'inventorier l'ensemble des caractéristiques des patients admis.

III.2.2. Étude 3

La population étudiée dans l'étude 3 est issue d'une revue de la littérature faite en février 2012 sur la littérature Medline incluant à partir des mots MESH (Medical Subject Heading) : « withholding treatment » ou « discontinue dialysis » ou « do-not-resuscitate » combiné à « aged, 80 and over ».

La population a donc été sélectionnée une première fois en incluant le caractère “aged, 80 and over” correspondant classiquement à la population âgée dans la recherche Medline. Une sélection des articles a secondairement été faite à partir des abstracts puis des articles en excluant l'ensemble des études dans lesquelles des résultats s'intéressant à la population âgée n'étaient pas notés (**figure 12**). Le nombre de participants dans ces études étaient compris entre 59 et 17, 440 sujets (148, 149). La méta analyse a inclus 13 études comprenant au total 168,053 sujets.

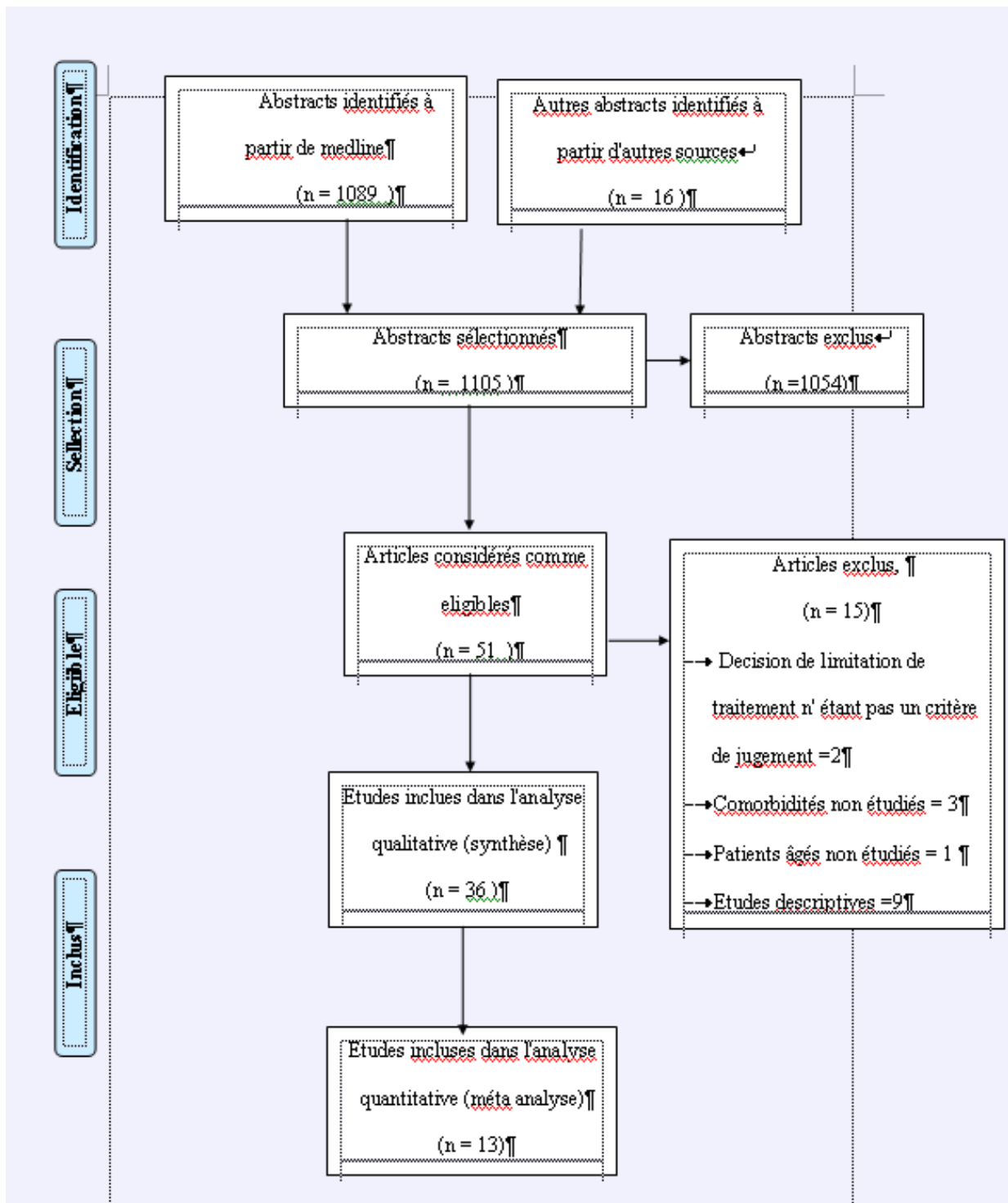


Figure 12. Diagramme de flux de la revue de la littérature s'intéressant à la décision de limitation de traitement en fonction des comorbidités et de l'avancée en âge.

III.3. Facteurs étudiés

III.3.1. Étude 1

Dans l'étude 1, le facteur étudié était le fardeau de comorbidité. La mesure de ce fardeau de comorbidité a été faite à partir de l'échelle de Kaplan-Feinstein (Annexes 4) (49). Le score de cette échelle variant de 0 à 3 a été utilisé comme une variable continue.

Le score a été calculé en prospectif au moment de l'inclusion sur un cahier de recueil de données. Les critères comorbides ainsi que leurs impacts fonctionnels ont été recherchés au lit du patient en interrogeant le patient ou sa famille quand ses propos étaient impossibles à obtenir ou peu fiables et en s'aidant des courriers médicaux (médecin traitant et archives hospitalières).

Cette échelle a été choisie car validée dans la population âgée (51). Elle est simple d'utilisation. Elle est habituellement employée par l'équipe mobile de gériatrie présente aux urgences d'Angers pour mesurer le fardeau de comorbidité.

III.3.2. Étude 2

Dans l'étude 2, le fardeau de comorbidité était également le facteur étudié. La mesure de ce fardeau a été faite par l'emploi de l'index de Charlson (Annexe 3) (53). Deux groupes de patients ont été distingués à partir du score de l'index de Charlson : les patients ayant un score supérieur ou égal à 5 et ceux inférieurs à 5. Ce choix a été fait pour mettre en évidence les patients les plus comorbides en référence avec la littérature qui place le seuil à ce niveau pour déterminer un niveau de sévérité élevé du fardeau de comorbidité (58).

Le score de Charlson a été calculé en rétrospectif à partir des variables pathologies chroniques et aiguës référencées dans la base de données du PHRC. Toutes les variables présentes dans l'index de Charlson avaient été colligées sous forme binaire, présent oui, non, excepté la variable SIDA qu'il a fallu chercher manuellement dans la catégorie "autres pathologies".

Cet index a été choisi car validé dans la population âgée (51). C'est également l'index le plus utilisé dans la recherche (51). Pour finir, les données de la base PHRC permettaient de le calculer facilement.

III.3.3. Étude 3

Dans la revue de la littérature et méta analyse, les comorbidités et l'âge ont été les facteurs étudiés.

Le mot "MESH" Medline retenu pour répondre au critère de jugement comorbidités a été "comorbidities". Les études ne s'intéressant pas précisément aux comorbidités ont été exclues (**figure 12**). Les comorbidités ont été examinées dans les études sous deux axes : le premier en analysant les comorbidités de façon individuelle, le second en évaluant le fardeau de comorbidité. Le fardeau de comorbidité pouvait avoir été calculé de diverses façons : nombre de comorbidités ou utilisation d'une échelle de comorbidités.

Une analyse qualitative de l'ensemble de ces comorbidités a été faite dans un premier temps en fonction du critère de jugement, « la décision de limitation de traitement » et ses sous groupes (« Withholding treatment » (limitation de traitement), « do not resuscitate » (ne pas réanimer) et « discontinue dialysis » (arrêt de dialyse)).

Dans un second temps, une analyse quantitative des études répondant aux critères de faisabilité d'une méta analyse, c'est-à-dire nécessité d'avoir des résultats statistiques issus d'une analyse en régression linéaire uni et/ou multivariée, a été faite afin de révéler l'existence ou non d'une association entre une variable comorbidité et la décision de limitation de traitement et son sous groupe « do not resuscitate » (ne pas réanimer). Le Cochran's chi-square test a été utilisé pour homogénéiser puis calculer les pourcentages totaux de variation hétérogène des différentes études (150).

Le mot "MESH" Medline retenu pour cibler le critère âge, comme nous l'avons vu plus haut, a été « aged, 80 and over ». Cette recherche après analyse décrite dans la figure 12 a permis d'avoir une population âgée dans l'ensemble des études. Toutefois, le critère d'âge, en particulier en lien avec la notion d'avancée en âge, nous ayant semblé intéressant, nous ne nous sommes pas limités aux 9 études traitant exclusivement des patients âgés de plus de 65 ans. Cette réflexion est cohérente avec le choix fait dans nos deux premières études d'inclure l'ensemble de la population et d'analyser le facteur âge comme facteur associé.

La notion d'âge a donc été analysée comme pour les comorbidités, d'abord d'une manière qualitative. Secondairement, la variable âge a été analysée de façon quantitative en utilisant la méta analyse. La recherche d'une association entre l'âge et la limitation de traitement et ses

sous groupes (« Withholding treatment » (limitation de traitement), « do not resuscitate » (ne pas réanimer) a été faite.

III.4. Critères de jugement

III.4.1. Études 1 et 2

Pour les études 1 et 2, le critère de jugement était la décision de limitation de traitement. Cette décision de limitation de traitement était définie comme la décision, prise par un médecin en concertation avec le patient ou sa famille quand cela était possible, de ne pas débiter, augmenter ou maintenir une thérapeutique indispensable pour la survie de l'individu.

La décision de limitation de traitement devait avoir été prise dans les services d'accueil des urgences par un médecin senior, responsable de la prise en charge de l'individu. La décision pouvait être prise 24 heures sur 24, 7 jours sur 7, moment d'ouverture des services d'accueil des urgences et tout au long de la prise en charge du patient du moment qu'il était toujours présent dans le service des urgences. La décision de limitation de traitement était colligée sur un cahier de recueil de données de façon binaire, oui et non.

III.4.2. Étude 3

Pour l'étude 3, la décision de limitation de traitement était définie comme pour les études 1 et 2 : décision prise par un médecin en concertation avec le patient ou sa famille quand cela était possible, de ne pas débiter, augmenter ou maintenir une thérapeutique indispensable pour la survie de l'individu.

Deux mots "MESH" et un mot "TAB" (title-abstract) correspondant à la définition de la décision de limitation de traitement ont été retenus et associés pour faire la recherche sur la littérature Medline : « Withholding treatment » (limitation de traitement), « do not resuscitate » (ne pas réanimer) et « discontinue dialysis » (arrêt de dialyse). Entre chaque verbatim, le mot de conjonction « and » (et) a été utilisé.

De la même manière que pour les chapitres population et facteurs, une analyse qualitative des abstracts puis des articles a été faite, afin de retirer les études dont le sujet principal n'était pas la décision de limitation de traitement (**figure 12**).

III.5. Facteurs de confusion

Un facteur de confusion est un facteur lié de manière indépendante à chacune des deux variables, le facteur étudié et le critère de jugement, dont on étudie la relation, mais qui n'est pas, lui, influencé par les deux autres variables (146). Ces facteurs de confusion peuvent interférer en renforçant ou affaiblissant l'association entre les deux variables étudiées. Du fait de cette confusion, on peut créer une association normalement inexistante dans la réalité ou au contraire méconnaître une réelle association. Dans nos études, les facteurs associés à la décision de limitation de traitement ont été identifiés comme facteurs de confusion.

III.5.1 Évaluation des covariables de l'étude 1

Les facteurs de confusion suivants ont été pris en compte :

- L'âge,
- Le sexe,
- Le lieu de vie : domicile ou maison de retraite,
- L'hospitalisation dans l'année précédente à l'admission aux urgences,
- Le délai entre le décès et l'admission,
- Les limitations fonctionnelles évaluées par un score aux ADL (activities of daily living) inférieur à 5 (/6) (151) ou/et l'utilisation d'aides à domicile,
- Le motif médical de recours classé en pathologies respiratoires, neurologiques, cardiovasculaires ou infectieux.

Ces facteurs de confusion ont été obtenus grâce à un examen clinique complet des patients et grâce à l'étude des données administratives informatisées de l'hôpital d'Angers. Ils ont été colligés dans un cahier de recueil de données.

III.5.2 Évaluation des covariables de l'étude 2

Les facteurs de confusion suivants ont été pris en compte :

- L'âge,
- Le sexe,
- Le lieu de vie : domicile ou maison de retraite,
- L'hospitalisation dans l'année précédente à l'admission aux urgences,
- La limitation fonctionnelle évaluée en utilisant l'index de Knaus (152). Les patients ont été classifiés en 4 groupes allant de A « normal » à D « dépendant ». Dans notre analyse, les patients ont été subdivisés en 2 groupes. La valeur seuil $\geq C$ correspondant aux patients les moins autonomes a été choisie.
- L'irresponsabilité juridique (patient sous mesure de protection juridique),
- Les pathologies chroniques responsables d'une limitation fonctionnelle définie par les ADL,
- Le nombre de pathologies aiguës recensées au moment de la prise en charge,
- Le motif médical de recours classé en pathologies respiratoires, neurologiques, cardiovasculaires, rénales ou hématologiques.

Le mode de recueil des données a été identique à l'étude 1.

III.5.2 Évaluation des covariables de l'étude 3

Lors de l'analyse des articles sélectionnés pour la revue de la littérature, les facteurs de confusion déjà repérés dans les deux premières études ont été recherchés. Il n'y a pas eu d'autres facteurs de confusion mis en évidence.

Ces facteurs ont été pris en compte lors de l'analyse qualitative des articles étudiant les liens entre la décision de limitation de traitement et les comorbidités.

III.6. Analyses statistiques

III.6.1. Études 1 et 2

Une analyse descriptive de l'ensemble de la population a été faite dans les 2 études. Les résultats ont été donnés en pourcentage, moyenne et en déviation standard ou fréquence. Dans un deuxième temps, la population a été scindée en deux en fonction du critère de jugement (la décision de limitation de traitement). Une analyse descriptive de chacun des groupes associés à une comparaison statistique utilisant un test- t ou un chi-2 a été faite. Enfin, une régression logistique unie et multivariée a été réalisée pour déterminer la spécificité de l'association entre la décision de limitation de traitement (variable dépendante) et le fardeau de comorbidité (variable indépendante), en ajustant sur les caractéristiques cliniques de la population. La valeur de P devait être inférieure à 0.05 pour être considérée comme statistiquement significative. Les statistiques ont été faites en utilisant SPSS (version 17.0; SPSS, Inc., Chicago, IL).

III.6.2. Etude 3

Les tests statistiques ont été effectués à l'aide de test de Cochran's chi-square pour l'homogénéité (Q) et pour le pourcentage de la variation totale entre les études attribuable à l'hétérogénéité (I2) (150). L'analyse statistique a été réalisée en utilisant des programmes informatiques pour les épidémiologistes (WINPEPI) version 11.19 (153).

IV. Études

Nous présentons les résultats des études décrites dans le chapitre précédent au travers de 3 articles :

- Le premier article a pour support l'étude n°1
- Le deuxième article a pour support l'étude n°2
- Le troisième article a pour support l'étude n°3

Comorbidities and treatment-limiting decision among older patients dying in emergency department: is there an association?

L. de Decker, MD, MS ^{1,4}

JM. de Boisjolly-Bonnefoi, MD ²

PM. Roy, MD, PhD ²

G. Berrut, MD, PhD ¹

G. Potel, MD, PhD ³

C. Annweiler, MD, PhD ⁴

O. Beauchet, MD, PhD ⁴

1: Department of Geriatrics, EA 1156-12, Nantes University Hospital, Nantes, France

2: Department of Emergency, UNAM, Angers University Hospital, Angers, France

3: Department of Emergency, EA 1156-12, Nantes University Hospital, Nantes

4: Department of Neuroscience, Division of Geriatric Medicine, UPRES EA 2646, UNAM, Angers University Hospital, Angers, France

Running head: Treatment-limiting decision and comorbidities

Words count: 733

Tables count: 1

References count: 10

Key word: older patients, treatment-limiting decision, comorbidity and Kaplan-Feinstein

Correspondence to: Laure de Decker, MD, MS; Department of Internal Medicine and Geriatrics, Angers University Hospital, 49933 Angers Cedex 9, France; E-mail: @chu-angers.fr; Phone: ++33 2 41 35 54 86; Fax: ++33 2 41 35 48 94

Published in The journal of American geriatrics society in jul 2012

To the Editor: The number of older patients admitted in Emergency Departments (EDs) is high with a prevalence estimated at around 20% (1). It has been shown that older patients treated in the EDs have a higher risk of death compared to younger adults (2,4), and that 78% of those dying have a treatment-limiting decision (3). Because older patients treated in EDs have an accumulation of chronic diseases (3), we suggest that there is an association between comorbidities and treatment-limiting decision in older adults who die in ED. Exploring this association may be helpful to improve our knowledge of the process of the treatment-limiting decision. Different tools have been developed to score comorbidities (i.e., quantify the number of chronic diseases and their severity). The Kaplan Feinstein Index (KFI) is one of these standardized tools, and has been associated with mortality in older patients (5). The aim of this study was to determine whether the score on KFI was associated with the treatment-limiting decision among older patients dying in ED.

All patients who died in ED of Angers University Hospital, France, between April 2008 and September 2009 were retrospectively included in this cross-sectional study. The following data were recorded: age, gender, living at home, history of hospitalisation in the previous year, delay of death after ED admission expressed in hours, functional limitation (i.e., score on Katz Activities of Daily Living scale <5 (/6) and/or use of home-help services) (6), and the persons involved in the treatment-limitation decision-making process (i.e., physician, ED staff, patient or family). The type of acute organ failures was categorized as respiratory, neurologic, cardiovascular and infectious diseases. The KFI was used to score comorbidities (7). The severity of the 12 categories of chronic diseases was rated in 4 levels from 0 to 3 with total score ranking from 0 to 3. The treatment-limiting decision was defined as a predetermined choice to not implement therapies that would otherwise be deemed necessary. Patients were separated into two groups based on the presence or not of a treatment-limiting decision. Between-groups comparisons were performed using independent samples *t*-test or Chi-square test, as appropriate. Multiple logistic regression was performed to specify the association between treatment-limiting decision (dependent variable) and KFI score (independent variable) adjusted on subjects' characteristics. The entire study protocol was approved by the local Ethical Committee of Angers (France).

One hundred eighty-four patients who died in ED were included in this study (mean age 86.1±6 years; 52 % female). Among them, a treatment-limiting decision was taken in 78.8% (n=145 patients) and was made by ED staff involving physicians and nurses in 88%. Nineteen (13%) patients and 54 (37%) families participated in this decision. The delay between death

and ED admission was higher among patients with treatment-limiting decision than those without ($P=0.002$) (Table 1). Neurologic ($P=0.010$) and cardiovascular ($P=0.003$) organ failures were more prevalent among patients with a treatment-limiting decision than those without. Multiple logistic regression model showed that long stay in ED before death ($P=0.029$), and neurologic ($P<0.001$), infectious ($P=0.043$) and respiratory ($P=0.021$) organs failures were significantly associated with a treatment-limiting decision.

Our findings showed that, unlike acute diseases, the severity of comorbidities measured with KFI was not significantly associated with a treatment-limiting decision. This is coherent with previous literature reporting that neurologic and respiratory organ failures were associated with a treatment-limiting decision in older inpatients (3,8). We also highlighted that the strongest association with a treatment-limiting decision was found for neurologic organ failure. The type of the neurologic organ failure, which was in most cases a stroke, could be an explanation (4). Because stroke among older patients is a major risk factor for mortality (9), it could be suggested that the fatal outcome promoted the treatment-limiting decision. KFI score was not associated with limitation-treatment decision in our study, unlike Charlson Comorbidity Index (CCI) in previous studies (8). Difference may be explained by the fact that KFI score has been associated with long-term mortality in adults with chronic diseases (5,7), whereas CCI was validated among patients with acute diseases (10). In our study, older patients with a limitation-treatment decision died later after their admission than those without. This result reflects the need to have a discussion time to decide a limitation of care. The main limitation of our study is its cross-sectional design that limits the exploration of the association between comorbidities and treatment-limiting decision compared to prospective cohort design. Further research is needed to corroborate our findings.

References:

1. Samaras N, Chevalley T, Samaras D, Gold G. Older patients in the emergency department: a review. *Ann Emerg Med.* 2010;56:261-9
2. Beynon T, Gomes B, Murtagh FE, Glucksman E, Parfitt A, Burman R, Edmonds P, Carey I, Keep J, Higginson IJ. How common are palliative care needs among older people who die in the emergency department? *Emerg Med J.* 2010;28:491-5.
3. Le Conte P, Riochet D, Batard E, Volteau C, Giraudeau B, Arnaudet I, Labastire L, Levraut J, Thys F, Lauque D, Piva C, Schmidt J, Trewick D, Potel G. Death in emergency departments: a multicenter cross-sectional survey with analysis of withholding and withdrawing life support. *Intensive Care Med.* 2010; 36:765-72
4. Singal BM, Hedges JR, Rousseau EW, Sanders AB, Berstein E, McNamara RM, Hogan TM. Geriatric patient emergency visits. Part I: Comparison of visits by geriatric and younger patients. *Ann Emerg Med.* 1992; 2:802-7
5. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer.* 2000;36:453-71
6. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of ADL. *Gerontologist* 1970; 10:20-30
7. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis.* 1974;27:387-404
8. Damghi N, Belayachi J, Aggoug B, Dendane T, Abidi K, Madani N, Zekraoui A, Belabes AB, Zeggwagh AA, Abouqal R. Withholding and withdrawing life-sustaining therapy in a Moroccan Emergency Department: an observational study. *BMC Emerg Med.* 2011; 11:12.
9. Saposnik G, Black SE, Hakim A, Fang J, Tu JV, Kapral MK; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN); Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group. Age disparities in stroke quality of care and delivery of health services. *Stroke.* 2009; 40:3328-35.
10. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56:221-9.

Table 1. Baseline characteristics of patients with and without a treatment-limiting decision and multiple logistic regression showing the cross-sectional associations between treatment-limiting decision (dependent variable) and clinical characteristics (independent variables) (n=184)

Characteristics	Treatment-limiting decision			Fully Adjusted model		
	Yes	No	P-value*	OR	[95%CI]	P-value
Age (years), mean, \pm SD	85.9 \pm 6.1	86.5 \pm 5.9	0.611	0.98	[0.90; 1.06]	0.584
Female, n (%)	74(51)	22(56.4)	0.592	0.58	[0.22; 1.52]	0.266
Living at home, n (%)	78(53.8)	22(56.4)	0.857	0.74	[0.29;1.93]	0.542
Inpatient in previous year, n (%)	59(49.2)	13(39.4)	0.334	1.65	[0.60;4.54]	0.336
Delay of death after ED admission (hours), mean \pm SD	22.6 \pm 23.3	10.3 \pm 11.6	0.002	1.05	[1.01;1.09]	0.029
Functional limitation, n (%) [†]	56(38.6)	10(25.6)	0.187	1.68	[0.64;4.43]	0.297
Organ failure, n (%)						
Cardiovascular	36(24.8)	20(51.3)	0.003	2.56	[0.57;11.60]	0.222
Neurologic	39(26.6)	3(7.7)	0.010	16.12	[2.70;96.07]	0.002
Infectious	29(20)	4(10.3)	0.239	8.82	[1.42;54.86]	0.020
Respiratory	34(23.4)	4(10.3)	0.078	7.89	[1.40;44.33]	0.019
KFI score (/3), n (%)						
0	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
1	26(18.6)	8(22.2)	0.639		1.00 (Ref [#])	
2	24(17.1)	8(22.2)	0.474	0.60	[0.14;2.51]	0.482
3	90(64.3)	20(55.6)	0.342	0.73	[0.20;2.65]	0.637

OR: Odds ratio

CI: Confidence interval

P-value and OR significant (i.e., $P < 0.05$) indicated in bold.

* Between-group comparison based on simple *t*-test or Chi-square test, as appropriate

† Score on Katz Activities of Daily Living scale < 5 (/6) and/or use of home-help services

#: Score=1 used as reference level

Association between treatment-limiting decision, comorbidities and dying in emergency department: cross-sectional elderly population-based study

Laure de Decker, MD, MS 1§

Olivier Beauchet, MD, PhD 2

Aude Gouraud-Tanguy, MD 1

Gilles Berrut, MD, PhD 1

Cédric Annweiler, MD, PhD 2

Philippe Le Conte, MD, PhD 3

1: Department of Geriatrics, EA 1156-12, Nantes University Hospital, Nantes, France; 2: Division of geriatric medicine, Department of Neuroscience, UPRES EA 2646, UNAM, Angers University Hospital, Angers, France; 3: Department of Emergency EA 1156-12, Nantes University Hospital, Nantes, France;

Running head: Treatment-limiting decisions and comorbidities

Word count: 2302

Abstract count: 260

Tables count: 2

Figures count: 0

References count: 28

Correspondence to: Laure de Decker, MD, MS; Department of Internal Medicine and Geriatrics, Angers University Hospital, 49933 Angers Cedex 9, France; E-mail: @chu-angers.fr; Phone: ++33 2 41 35 54 86; Fax: ++33 2 41 35 48 94

**Published in The journal of Nutrition Health and Ageing
(2012, in press)**

ABSTRACT

Background: Older adults experience a higher risk of death in the emergency departments (EDs), in part, as a result of their comorbidities. A treatment-limiting decision is often reported for older adults who die in the EDs. The Charlson Comorbidity Index (CCI) is a validated method for the scoring of comorbidities. Whether an association between the CCI and treatment-limiting decisions exists remains unknown.

Objective: To determine whether the CCI is associated with the treatment-limiting decisions made for older patients who die in the EDs.

Methods: A total of 2,095 patients ≥ 65 years old who died in the EDs in France and Belgium were prospectively included between 2004 and 2005. The recorded data included: 1) the CCI score; 2) patient age; 3) gender; 4) living in senior housing facilities; 5) hospitalizations occurring in the previous year; 6) presence of functional limitations (according to the Knaus classification); 7) chronic diseases; and 8) presence of organ failure(s). A treatment-limiting decision was defined as a predetermined choice not to implement therapies that would otherwise be deemed necessary.

Results: A treatment-limiting decision was identified in 993 (47%) patients. Fully-adjusted logistic regression model showed that a CCI ≥ 5 (OR=25.56 with P=0.037), age ≥ 85 years (OR=20.33 with P<0.001), living in an institution (OR=0.15 with P=0.017), hematologic (OR=6.92 with P=0.020) and respiratory disease (OR=0.17 with P=0.046), and neurologic causes (OR=0.20 with P=0.010) of organ failure were significantly associated with treatment-limiting decisions.

Conclusion: An elevated CCI score (≥ 5) was associated with a treatment-limiting decision in elderly patients evaluated in the EDs. Further research is needed to corroborate this finding.

Key words: Older patients, emergency department, treatment-limiting decision, comorbidities

INTRODUCTION

Older adults account for 14% to 20% of patients in the Emergency Departments (EDs) in Europe and the United States of America (1). The prevalence of older adults who visit the EDs is increasing, explaining that older adults visit EDs more frequently than younger adults (2-4). Older patients evaluated and treated in the ED have a higher risk of death compared to younger adults (5). In fact, adults ≥ 65 years old represent nearly half of the mortality cases in the EDs (6, 7). Thus, the ED becomes not only a place for emergency care but also a place for the elderly to die.

Approximately 80% of deaths in the EDs are preceded by a treatment-limiting decision, especially among older patients (5, 8). Le Conte et al. (8) reported associations with both a treatment-limiting decision and a combination of acute and chronic diseases among older patients who died in the EDs. Based on these findings, and the fact that older patients generally experience multiple chronic diseases (3,5,9), an association between a scoring of comorbidities (i.e., the number and the severity of chronic diseases) and treatment-limiting decisions in older patients who die in EDs was hypothesized. Exploring this association may prove useful for improving our knowledge of the processes involved with making treatment-limiting decisions, thereby improving the care of elderly patients in the EDs.

The number of comorbidities generally increases with age (10). Quantifying the comorbidities may be important to improving our knowledge of the processes involved with making treatment-limiting decisions in older adults who die in the EDs. The challenge lies in determining which combination of comorbid conditions influences the treatment-limiting decisions. Different tools have been developed to score comorbidities. The Charlson Comorbidity Index (CCI) is a standardized and validated method for scoring comorbidities and predicting mortality by weighting chronic conditions (11-15). In the EDs, an increase of one point in the CCI is significantly associated with a hazard ratio (HR) of 1.15 for 7-day mortality (12). Although the CCI is able to predict short-term mortality for inpatients independent of the target disease, it has not yet been used as a tool for the medical evaluation of patients evaluated in the EDs. The association between comorbidities assessed with CCI and treatment-limiting decisions within the large representative cohort of older patients from Le Conte et al.'s study was examined (8). The aim of this study was to determine whether the CCI was associated with treatment-limiting decisions in older inpatients who died in the EDs.

METHODS

Participants

The studied sample included all unplanned inpatients admitted to 171 French EDs (22.8% of all French emergency departments) and 3 Belgium EDs between November and December 2004, and April and May 2005. Among the 2512 patients who died in the participating EDs, 2095 (83.4%) patients ≥ 65 years old (mean age 83 ± 8 years; 54% women) were included in this study. The sampling and data collection procedures have been described elsewhere in detail (8). The exclusion criterion for this cross-sectional study was an age < 65 years old.

Clinical assessment

In each participating EDs, a senior physician was responsible for collecting the data prospectively on a standardized case report form. During the full medical examination at the time of admission in the ED, the following data were recorded: age, gender, living arrangement (i.e., senior housing facilities), and history of hospitalization within the previous year. Functional limitations were evaluated using Knaus's classification (16), which assigns patients into one of four classes ranging from class A (normal) to class D (bedridden). In the presented analysis, patients were separated into two groups: 1) classes A, B, and C; and 2) class D. This classification separates patients with chronic diseases producing serious but not incapacitating restrictions of activity (class C) from those patients with chronic diseases producing severe restrictions of activity (class D). Autonomy impairment has been estimated from the juridical responsible related to cognitive impairment. Chronic diseases associated with functional impairment (defined as a limitation in at least one activity of daily living [ADL]) were recorded. The type of chronic disease was categorized as neuropsychiatric, cardiovascular, metabolic, malign, or respiratory. In addition, the number of organ failures experienced by a patient and the type of organ failure that was most prevalent (i.e., respiratory, neurologic, renal, or hematologic) were identified.

Validated in 1987 by Charlson et al. (14), the CCI was used to score the comorbidities. The test was later weighted with the patient's age (15). This score is widely used in studies on

mortality in the EDs and demonstrates a strong inter-judge reliability and good reproducibility (13, 15). The CCI score is the sum of the weightings for all the patient's conditions. Because a CCI score ≥ 5 has been associated with severe comorbid conditions (14), this value was set as the cut-off point to separate patients into the two groups for this analysis.

The treatment-limiting decision was defined as a predetermined choice to not implement therapies that would otherwise be deemed necessary (i.e., endotracheal intubation, mechanical ventilation, intravenous fluid replacement, massive transfusion [>3 units of packed red blood cells], vasopressor infusion, cardiopulmonary resuscitation, and renal replacement therapy).

Standard Protocol Approvals, Registrations, and Patient Consents

The study was conducted in accordance with the ethical standards set forth in the Helsinki Declaration (1983). The entire study protocol was approved by the local Ethical Committee of Nantes (France), and the study is in compliance with the STROBE statement guidelines. Waiving of consent was authorized for this study in accordance with French law.

Statistics

The patients' baseline characteristics were summarized using means and standard deviations, or frequencies and percentages, as appropriate. Normality of the data distribution was checked using the Skewness-Kurtosis test. Because the number of observations was >40 for each group, no transformations were applied to the variables of interest. Patients were separated into two groups based on the presence or absence of a treatment-limiting decision. Between-group comparisons were performed using an independent sample t-test or chi-square test, as appropriate. Univariate and multiple regression models were performed to identify the association between treatment-limiting decisions (dependent variable) and a CCI score >5 (independent variable) and adjusted for the patients' baseline characteristics. P-values <0.05 were considered to indicate statistical significance. All statistics were performed using SPSS (version 17.0; SPSS, Inc., Chicago, IL).

RESULTS

A treatment-limiting decision was identified in 993 (47%) patients (Table 1). Patients with a treatment-limiting decision were older ($P<0.001$), lived more frequently in institution ($P<0.001$), were more frequently hospitalized in the previous year ($P<0.001$), and experienced a higher percentage of functional limitations (i.e., class D) ($P<0.001$) than patients without a treatment-limiting decision. The prevalence of chronic affections with functional impairment ($P=0.009$), and specifically neuropsychiatric disorders ($P<0.001$), was higher in patients with a treatment-limiting decision than in those without a treatment-limiting decision. The mean CCI score and the prevalence of CCI scores >5 were higher in patients with a treatment-limiting decision ($P<0.001$). In addition, ≥ 2 organ failures ($P<0.001$) and an organ failure due to respiratory ($P<0.001$), neurologic ($P=0.009$), renal ($P<0.001$), or hematologic disorders ($P=0.042$) were more prevalent in patients with a treatment-limiting decision. There were no other significant differences observed between the groups with respect to their clinical characteristics.

Table 2 displays the results of the univariate and multiple logistic regression models. The univariate model showed that age ≥ 85 years, living in an institution, hospitalization in the previous year, Knaus's classification of C or above, chronic diseases with functional impairment, neuropsychiatric diseases, CCI scores ≥ 5 , at least two organ failures, and failure of respiratory, renal, hematologic, or neurologic organs were separately associated with a treatment-limiting decision. P was <0.001 for all of these variables, except chronic diseases with functional impairment ($P=0.009$), and organ failure related to neurologic ($P=0.009$) and hematologic ($P=0.043$) causes. The fully-adjusted multiple logistic regression model showed that age ≥ 85 years (odd ratio [OR]=20.33 with $P<0.001$), living in an institution (OR=0.15 with $P=0.017$), chronic respiratory disease (OR=0.17 with $P=0.046$), CCI scores ≥ 5 (OR=25.56 with $P=0.037$), and organ failure related to hematologic (OR=6.92 with $P=0.020$) and neurologic (OR=0.20 with $P=0.010$) causes were significantly associated with treatment-limiting decisions.

DISCUSSION

Our findings show that treatment-limiting decisions in older patients who died in the ED were positively associated with a high CCI score and an age greater than 85 years; living in an

institution and having a chronic disease were protective factors. Furthermore, the findings show that the type of organ failure influenced the treatment-limiting decision.

The comorbidity burden (determined by CCI score) was the factor most closely associated with the treatment-limiting decision made for patients dying in the EDs. The treatment-limiting care for patients was offered 26-fold more often when the CCI was ≥ 5 , which confirms the association between the comorbidity burden and treatment-limiting decisions suggested by Leconte et al. (8). The authors reported that death among elderly patients in the EDs mainly involved those patients with comorbidities and was often preceded by a treatment-limiting decision (8). Our study quantified the burden of the comorbidities with the CCI score and used a high severity score for the cut-off value. Librero et al. (17) have shown that a CCI score >4 was associated with death among inpatients. Our study corroborated that a CCI score above this cut-off value was strongly associated with a treatment-limiting decision resulting in death in the EDs.

A treatment-limiting decision for patients ≥ 85 years old was 20-fold more frequent in our study and was independent of the comorbidity burden. This result is consistent with results of another study in which older patients were shown to benefit more often from a treatment-limiting decision than younger patients (18). Furthermore, this result was in concordance with other studies that examined the process of treatment-limiting decisions in other care units providing care similar to an EDs. These studies suggested that as patient age increased, the frequency of treatment-limiting decisions (independent of the comorbidities) also increased (19,20).

Considering comorbidities individually, neuropsychiatric disease and physical disability were factors associated with treatment-limiting decisions in the univariate analysis but not in the multiple analysis. It has been shown that a strong relationship exists between high physical and mental disability levels and the degree of comorbidity (21,22). Physical and mental disabilities are symptoms of a comorbid state but are not necessarily related to its severity (20). Thus, our results highlight that the treatment-limiting decision was based on the severity of the comorbid state rather than its symptoms. In addition, we also reported that chronic respiratory disease was a protective factor from a treatment-limiting decision, which is consistent with studies showing fewer limitations to care for patients suffering from chronic respiratory failure (23, 24). Such patients may be well known to physicians from previous admissions, therefore permitting rapid re-admission with fewer deaths in the EDs.

Our study also demonstrated that the type of organ failure influenced the treatment-limiting decisions. Although acute neurologic disease was a protective factor, acute hematologic disease was associated with more treatment-limiting decisions. The type of disease clearly influences the therapeutic choices. For instance, stroke (the most frequent acute neurologic disease reported in ED [5, 10]) can be reversible and is influenced by age, stroke severity, and the absence of treatment (25, 26). Curative treatment for a stroke can be the same for all patients regardless of age (25), and a treatment-limiting decision may not be the treatment of choice. In contrast, treatment-limiting decisions for acute hematologic diseases seem high in our study population (86 of 2,065 patients). Acute leukemia, the sole hematologic disease leading to a treatment-limiting decision in the EDs, was rare in this population (27). Our data did not permit identification of the hematologic diseases involved in the treatment-limiting decisions in the EDs. Thus, some patients may have been classified in this subgroup because of an abnormal blood count unrelated to acute leukemia.

Living in an institution (one-third of our population) was positively associated with a treatment-limiting decision in the univariate analysis but was a protective factor in the multivariate analysis. This result is unattended. Studies show that nursing homes do not maintain patients in a frail state with a short-term poor prognosis because palliative care cannot be provided (28); therefore, living in a nursing home would be associated with fewer treatment-limiting decisions.

Some limitations of this study need to be considered. First, the major bias is that all included patients died in the EDs. No data exist pertaining to patients who benefited from a limitation in care and died in other care units. Therefore, we are unable to generalize about types of patients who would benefit from a limitation of care in EDs and for whom death would be the outcome. Second, selected older inpatients probably were not representative of the general population of older adults admitted to the EDs. Also, given the many differences in health care systems around the world, our findings may be limited solely to the French healthcare system. Furthermore, this study occurred in 2004, and a palliative care policy has been developed in France in the latter 10 years. From a methodological point of view, the population studied in the present analysis is a subgroup extracted from the population examined in Le Conte et al.'s study, and the CCI was not initially collected but calculated a second time from the patient's chart.

To conclude, this study highlights the fact that patients who died in the ED were more likely to have benefited from a treatment-limiting decision if they were >85 years old and suffered from a severe comorbidity burden. Two ethical thoughts can arise from these results: 1) the need for ambulatory care structures to develop palliative care in order to prevent inadequate hospitalization, and 2) the need for emergency medicine to adopt some palliative care measures.

REFERENCES

1. Wofford JL, Schwartz E, Timerding BL, Folmar S, Ellis SD, Messick CH. Emergency department utilization by the elderly: analysis of the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey. *Acad Emerg Med.* 1996;3:694-9
2. Mion LC, Palmer RM, Anetzberger GJ, Meldon SW. Establishing a case-finding and referral system for at-risk older individuals in the emergency department setting: the SIGNET model. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:1379-86
3. Samaras N, Chevalley T, Samaras D, Gold G. Older patients in the emergency department: a review. *Ann Emerg Med.* 2010;56:261-9
4. Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. *Natl Health Stat Report.* 2008; 7:1-38.
5. Aminzadeh F, Dalziel WB. Older adults in the emergency department: a systematic review of patterns of use, adverse outcomes, and effectiveness of interventions. *Ann Emerg Med.* 2002; 39:238-47
6. Beynon T, Gomes B, Murtagh FE, Glucksman E, Parfitt A, Burman R, Edmonds P, Carey I, Keep J, Higginson IJ. How common are palliative care needs among older people who die in the emergency department? *Emerg Med J.* 2010; Jun;28(6):491-5. Epub 2010 Oct 13
7. Rodriguez-Molinero A, Lopez-Diequez M, Tabuenca AI, de la Cruz JJ, Banegas JR. Physicians' impression on the elders' functionality influences decision making for emergency care. *Am J Emerg Med.* 2010 Sep;28(7):757-65. Epub 2010 Jan 28
8. Le Conte P, Riochet D, Batard E, Volteau C, Giraudeau B, Arnaudet I, Labastire L, Levraut J, Thys F, Lauque D, Piva C, Schmidt J, Trewick D, Potel G. Death in emergency departments: a multicenter cross-sectional survey with analysis of withholding and withdrawing life support. *Intensive Care Med.* 2010; 36:765-72
9. Hastings SN, Schmader KE, Sloane RJ, Weinberger M, Goldberg KC, Oddone EZ. Adverse health outcomes after discharge from the emergency department--incidence and risk factors in a veteran population. *J Gen Intern Med.* 2007; 22:1527-31

10. Singal BM, Hedges JR, Rousseau EW, Sanders AB, Berstein E, McNamara RM, Hogan TM. Geriatric patient emergency visits. Part I: Comparison of visits by geriatric and younger patients. *Ann Emerg Med.* 1992; 21 (7):802-7.
11. Diederichs C, Berger K, Bartels DB. The Measurement of Multiple Chronic Diseases--A Systematic Review on Existing Multimorbidity Indices. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66:301-11
12. Olsson T, Terent A, Lind L. Charlson Comorbidity Index can add prognostic information to Rapid Emergency Medicine Score as a predictor of long-term mortality. *Eur J Emerg Med.* 2005;12:220-4
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83
14. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:1245-51
15. Harboun M, Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2001;49:287-98;
16. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation: a physiologic based classification system. *Crit Care Med.* 1981;8:591-7
17. Librero J, Peiro S, Ordinana R. Chronic comorbidity and outcomes hospital care: length of stay, mortality, and readmission at 30 and 365 days. *J Clin Epidemiol.* 1999; 52:171-9
18. Le Conte P, Baron D, Trewick D, Touzé MD, Longo C, Vial I, Yatim D, Potel G. Withholding and withdrawing life-support therapy in an Emergency Department: prospective survey. *Intensive Care Med.* 2004 Dec; 30(12):2216-21. Epub 2004 Oct 29
19. Wunsch H, Harrison DA, Harvey S, Rowan K. End-of-life decisions: a cohort study of the withdrawal of all active treatment in intensive care units in the United Kingdom. *Intensive Care Med.* 2005 Jun;31(6):823-31

20. Meissner A, Genga KR, Studart FS, Settmacher U, Hofmann G, Reinhart K, Sakr Y. Epidemiology of and factors associated with end-of-life decisions in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010 Apr;38(4):1060-8
21. Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Ann Epidemiol*. 1996 Sep; 6(5):376-80.
22. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, van den Bos GA. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol*. 2001 Jul;54(7):661-74
23. Orvoen-Frija E, Benoit M, Catto M, Chambouleyron M, Duguet A, Emeriau JP, Ferry M, Hayot M, Jeandel C, Morize V, Nassih K, Ouksel H, Piette F, Prefaut C, Roche N, de Wazieres B, Zureik M. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the elderly. *Rev Mal Respir*. 2010 Oct; 27(8):855-73
24. Gelberg J, McIvor RA. Overcoming gaps in the management of chronic obstructive pulmonary disease in older patients: new insights. *Drugs Aging*. 2010 May;27(5):367-75.
25. Saposnik G, Black SE, Hakim A, Fang J, Tu JV, Kapral MK; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN); Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group. Age disparities in stroke quality of care and delivery of health services. *Stroke*. 2009 Oct; 40(10):3328-35. Epub 2009 Aug 20
26. Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK; Registry of the Canadian Stroke Network for the Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke*. 2008 Aug; 39(8):2318-24. Epub 2008 Jun 19
27. Marks DI. Treating the "older" adult with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:13-20
28. Ahearn DJ, Jackson TB, McIlmoyle J, Weatherburn AJ. Improving end of life care for nursing home residents: an analysis of hospital mortality and readmission rates. *Postgrad Med J*. 2010 Mar;86(1013):131-5

Table 1. Comparison of the baseline characteristics of patients with and without a treatment-limiting decision (n=2095)

Characteristics	Treatment-limiting decision		P*
	Yes (n =993)	No (n =1102)	
Age (years),			
Mean ± SD	83.6 ± 8.2	82.1 ± 8.0	<0.001
>85, n (%)	464 (46.7)	410 (37.2)	<0.001
Female, gender, n (%)	537 (54.1)	603 (54.7)	0.769
Living in institution, n (%)	330 (33.2)	262 (23.8)	<0.001
Hospitalization in previous year, n (%)	483 (48.6)	433 (39.3)	<0.001
Knaus classification† ≥C, n (%)	565 (56.9)	458 (41.6)	<0.001
Autonomy impairment‡, n (%)	666 (67.1)	766 (69.5)	0.219
Chronic disease with functional impairment§, n (%)	578 (58.2)	565 (51.3)	0.009
Type of chronic disease, n (%)			
Neuropsychiatric	344 (34.6)	252 (22.9)	<0.001
Cardiovascular	291 (29.3)	307 (27.9)	0.624
Metabolic	200 (20.1)	198 (18.0)	0.673
Respiratory	106 (10.7)	88 (8.0)	0.114
Malignancy	54 (7.4)	38 (3.4)	0.234
Charlson comorbidity index			
Score, mean ± SD	6.2±2.4	5.8±2.4	<0.001

>5, n (%)	782 (78.8)	737 (66.9)	<0.001
Number of organ failures, n (%)			
One	550 (55.4)	573 (52.0)	0.120
≥2	741 (74.6)	753 (68.3)	<0.001
Type of organ failure, n (%)			
Respiratory	463 (46.6)	423 (35.4)	<0.001
Neurologic	382 (38.5)	488 (44.1)	0.009
Kidney	178 (17.9)	113 (10.3)	<0.001
Hematologic	50 (5.0)	36 (3.3)	0.042

*: based on independent samples t-test or chi-square test as appropriate with P significant <0.05 (indicated in bold).

†: classification of patients in four classes ranging from class A (normal) to class D (bedridden). In the presented analysis, patients were separated into two groups: 1) classes A, B, and C; and 2) class D.

‡: estimated from the juridical responsible related to cognitive impairment.

§: functional impairment defined as limitation in at least one activity of daily living

Table 2. Univariate- and multiple logistic regression models showing the association between treatment-limiting decision (dependent variable) and Charlson Comorbidity Index (independent variable) adjusted for clinical characteristics (n=2095)

	Unadjusted model			Fully adjusted model		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Age \geq 85 years	1.48	[1.24;1.76]	<0.001	20.33	[3.86;107.20]	<0.001
Female, gender	0.98	[0.82;1.16]	0.769	1.54	[0.52;4.58]	0.441
Living in institution	1.60	[1.32;1.93]	<0.001	0.15	[0.03;0.71]	0.017
Hospitalization in previous year	0.68	[0.57;0.81]	<0.001	1.46	[0.35;6.08]	0.603
Knaus classification * \geq C	1.81	[1.51;2.18]	<0.001	2.31	[0.64;8.33]	0.200
Autonomy impairment†	1.12	[0.93;1.35]	0.219	0.42	[0.08;2.00]	0.275
Chronic diseases with functional impairment‡	1.27	[1.06;1.53]	0.009	0.42	[0.11;1.51]	0.182
Type of chronic disease						
Neuropsychiatric	1.67	[1.37;2.04]	<0.001	2.45	[0.52;11.48]	0.256
Cardiovascular	0.95	[0.78;1.16]	0.624	0.64	[0.18;2.26]	0.490
Metabolic	1.05	[0.84;1.31]	0.673	1.86	[0.53;6.46]	0.332
Malignancy	1.57	[0.74;3.31]	0.236	1.30	[0.30;5.52]	0.727
Respiratory	0.79	[0.58;1.06]	0.114	0.17	[0.03;0.97]	0.046
Charlson comorbidity index \geq 5	1.84	[1.51;2.24]	<0.001	25.56	[1.22;537.29]	0.037
Organ failure						

One	1.15	[0.97;1.36]	0.120	0.42	[0.11;1.66]	0.218
≥2	1.44	[1.18;1.77]	<0.001	0.53	[0.11;2.64]	0.439
Respiratory	1.84	[1.54;2.19]	<0.001	2.31	[0.69;7.79]	0.177
Kidney	1.91	[1.48;2.46]	<0.001	1.34	[0.28;6.36]	0.712
Hematologic	1.57	[1.01;2.43]	0.043	6.92	[1.36;35.08]	0.020
Neurologic	0.79	[0.67;0.94]	0.009	0.20	[0.06;0.68]	0.010

*: classification of patients in 4 classes ranging from class A (normal) to class D (bedridden). In the presented analysis, patients were separated into two groups: 1) classes A, B, and C; and 2) class D.

†: estimated from the juridical responsible related to cognitive impairment.

‡: functional impairment defined as limitation in at least one activity of daily living

Treatment-limiting decisions, attributes: a systematic review and meta-analysis

Laure de Decker^{1,2}, MD, MS

Cédric Annweiler², MD, PhD

Cyrille Launay², MD, MS

Gilles Berrut¹, MD, PhD

Olivier Beauchet², MD, PhD

¹**Department of Geriatrics, UPRES EA 1156-12, Nantes University Hospital, Nantes, France**

²**Department of Neuroscience, Division of Geriatric Medicine, UPRES EA 2646, Angers University Hospital, France**

Running head: **Comorbidities and treatment limitations**

Abstract: **294**

Word count: 2360

Tables: **1**

Figures: **4**

References: **64**

Correspondence to: Laure de Decker, MD, MS; Department of Internal Medicine and Geriatrics, Angers University Hospital, 49933 Angers Cedex 9, France; E-mail: @chu-angers.fr; Phone: ++33 2 41 35 54 86; Fax: ++33 2 41 35 48 94

Submitted in The journal of American geriatrics society

ABSTRACT

Background. Treatment-limiting decisions are defined as decisions made by physicians, patients, and/or families to not start, increase, or continue life-supporting interventions. Treatment-limiting decisions are likely with older adults who have numerous comorbidities. The objective of this study was to perform a systematic review and meta-analysis of published data examining the relationship between treatment-limiting decisions and patient age and comorbidities.

Methods. A systematic Medline literature search limited to human studies published in English and French was conducted on February 2012, with no date limits, using following terms: “withholding treatment” OR “discontinue dialysis” OR “do-not-resuscitate” combined with “aged, 80 and over” AND “comorbidities.” The search also included the Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, and Cochrane Controlled Trials).

Results. Of the 1105 selected studies, 36 met the selection criteria for inclusion in the final analysis. Treatment-limiting decisions were positively associated with age in 24 studies (66.7%) and positively associated with comorbidities in 30 studies (83.3%). The meta-analysis included 13 studies with a total of 168,053 participants and 19,469 treatment-limiting decisions. For the oldest patients, the summary estimate of the odds ratio (OR) for treatment-limiting decisions was 1.06 (95% CI: 1.05–1.06). The relationship between treatment-limiting decisions and comorbidities differed according to comorbidity type; summary OR for any treatment limitation was 2.55 (95% CI: 2.13–3.06) for cancer, 2.02 (95% CI: 1.58–2.59) for heart disease, and 0.96 (95% CI: 0.90–1.02) for cognitive impairment. Comorbidity burden, as determined by the Charlson index, was also associated with treatment-limiting decisions (summary OR = 1.14 [95% CI: 1.08–1.21]).

Conclusions. This systematic review and meta-analysis showed that treatment-limiting decisions are positively associated with age and comorbidities. This relationship between treatment-limiting decisions and comorbidities depends primarily on comorbidity type and burden.

Introduction

A treatment-limiting decision can be defined as a decision made by physicians, patients, or families to not start, increase, or continue life-supporting interventions (1-3). Treatment-limiting decisions allow adapted treatment for the growing number of patients with poor vital or functional prognosis in the context of new technologies and therapeutic options (4, 5). Three main types of treatment limitations exist in daily practice. First, the choice to discontinue dialysis in terminally ill patients with chronic renal disease may be considered a treatment limitation (6), because this decision prevents prolonging life by dialysis (6). Second, the do-not-resuscitate (DNR) order was developed for the acute care of frail patients. The DNR decision is usually determined by physicians and patients (or their families) before acute decompensation (2). Third, withholding treatment in the management of complex acute care of frail patients is a predetermined decision not to implement therapies that would otherwise be deemed necessary. This is generally used in acute care, emergency departments, and intensive care units (7, 8).

Treatment decisions can be more difficult for physicians of older patients (9). These patients tend to have multiple severe comorbidities (i.e., chronic or acute diseases in addition to the index disease) and disabilities (10, 11), which can lead to the misdiagnosis and mistreatment of acute and chronic diseases. Therefore, older patients may not benefit from adapted advanced life support (10, 11). To improve the decision-making process for older adults, it is necessary to determine the primary factors that influence the treatment-limiting decision. For instance, treatment limitations increase with patient age and number of comorbidities (3, 12, 13). However, the factors have not yet been critically evaluated as risk factors for treatment-limiting decisions. The purpose of this systematic review and meta-analysis was to synthesize and critically evaluate the evidence connecting treatment limitation with advancing age and comorbidities.

Methods

Literature search

A systematic Medline literature search limited to human studies published in English and French was conducted on February 2012, with no date limits. We used the Medical Subject Heading “withholding treatment” OR “discontinue dialysis” OR “do-not-resuscitate” combined with “aged, 80 and over” AND “comorbidities.” The search also included the

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, and Cochrane Controlled Trials). An iterative process was used to ensure that all relevant articles were obtained. A further hand search of bibliographic references of extracted papers and existing reviews was also conducted to identify studies not captured in the electronic database searches.

Study selection and analysis

One member of the team (LDD) screened abstracts from the initial search and identified articles deemed potentially relevant using the following criteria: 1) observation studies (including case series, cross-sectional, case-control, and cohort studies); 2) intervention studies; and 3) data collection of comorbidities, advanced patient age, and treatment limitations as outcomes. If a study met the initial selection criteria or its eligibility could not be determined from the title and abstract (or abstract not provided), the full text was retrieved and was independently assessed by two reviewers (LDD and OB) for inclusion. The full articles were screened using the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) checklist for items that should be included in reports of cohort studies (14) and the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement for clinical trials (15). The study selection process is shown in Figure 1.

Of the 1105 originally identified abstracts, 51 (4.6%) met the initial inclusion criteria (2-10, 12, 13, 16-49). Fifteen (29.4%) of the 51 studies (5, 9, 37-49) were excluded because treatment limitations, comorbidities, or advanced patient age were not used as primary outcomes (40-44, 49) or it was not a qualitative study (5, 9, 37-39, 45-48). The remaining 36 studies were included in this review (2-4, 6-8, 10, 12, 13, 16-36, 50-55), and the following information was extracted: authors, publication date, study design, setting, study population (particularly older subjects), description of comorbidities, type of treatment limitation, and description of main results.

A fixed-effects meta-analysis was performed on the estimates to generate summary values. Statistical tests of homogeneity were performed using Cochran's chi-square test for homogeneity (Q) and the percentage of total variation across studies attributable to heterogeneity (I^2) (56). Statistical analysis was performed using Computer Programs for Epidemiologists (WINPEPI) version 11.19 (57).

Results

Table 1 summarizes the 36 studies included in this review (2-4, 6-8,10, 12, 13, 16-36, 50-55). Data collection was based on 23 cross-sectional studies (4, 8, 10, 16-25, 28, 30-32, 34, 50-55), 1 case control study (33), and 11 observational cohort studies (3, 6, 7, 12, 13, 26, 27, 29, 34-36). The number of participants ranged from 59 to 17,440 (18, 27), and women represented 0.6% to 78% of the participants (18, 51). The studies involved different categories of participants. Most were inpatients (2-4, 6-8, 10, 12, 13, 16, 19, 21-30, 32-36) hospitalized in a dialysis center (3, 6, 22, 35, 36, 54, 55), intensive care unit (4, 7, 13, 25-27, 32), emergency department (8, 10, 30, 31), or trauma center (29). Participants were also categorized as institution dwellers (17, 20, 51-53) or community dwellers (18). Discontinuation of dialysis was reported in 7 studies (3, 6, 34-36, 54, 55), DNR in 18 studies (2, 12, 16, 17, 19-28, 50-53), and withholding treatment in 11 studies (4, 7, 8, 13, 18, 29-32).

The mean patient age ranged from 47 ± 17.5 years to 86.5 ± 6.6 years (16, 31), and age was used as a covariable in 25 studies (2-4, 6-8, 12, 13, 19, 21-25, 27-32, 34-36, 50, 54). A case-control study (33) and a cohort study (26) compared patients by age (50–84 vs. ≥ 85 years and <55 vs. ≥ 55 years). Nine studies included only participants who were ≥ 65 years (10, 16-18, 20, 51-53, 55). Age was positively associated with treatment limitation in 24 studies (66.6%) (2, 6-8, 12, 13, 17, 19, 21-24, 26-31, 34-36, 51-53).

Comorbidities have been studied by using several approaches: 1) a qualitative approach that considers the nature of the comorbidity (cardiac, renal, liver, respiratory, neurological, lung, vascular disease, cancer, diabetes, physical impairment, cognitive impairment, depression, immunodeficiency, obesity, and stroke) (2-4, 7, 8, 10, 12, 13, 17-21, 23, 24, 27, 28, 30-36, 50-55); 2) a quantitative approach that considers the number of comorbidities in the same patient (6, 22, 25, 52-55); 3) or a combination of the qualitative and quantitative approaches (Charlson comorbidity index) (16, 17, 26, 29, 58). In one study, treatment-limiting decisions were compared between patients with different comorbidities (cognitive impairment vs cancer) (20). Although four studies reported that the rate of dialysis discontinuation increased with the presence of comorbidities (3, 34-36) and higher comorbidity burden (6), two studies failed to detect an association between comorbidities and dialysis discontinuation (54, 55). DNR orders generally increased with the presence of comorbidities (2, 12, 17, 19-21, 23, 24, 27, 28, 50, 51) and higher comorbidity burden (16, 22, 25, 26), except for two studies of

patients in nursing homes (52, 53). In six studies, treatment withholding increased with comorbidities (7, 8, 13, 30, 31) or higher comorbidity burden (29); however, three studies found no significant association between treatment withholding and comorbidities (4, 18, 32). Among patients ≥ 65 years old, six studies reported an association between treatment limitation and comorbidities (10, 16, 17, 20, 51, 52), but no relationship was detected in three studies (18, 53, 55), nor was dialysis discontinuation associated with comorbidities (55). Cognitive impairment and/or depression and comorbidity burden were associated positively with DNR orders in nursing homes (17, 51, 52). However, in hospital settings DNR orders were associated with a high Charlson index score (16) and functional or cognitive impairment (10). Among community dwellers, treatment withholding was not associated with the presence of comorbidity (especially cognitive impairment) (18).

To facilitate comparison of results across published studies, a meta-analysis of treatment limitation, regardless of its nature, was performed according to age and comorbidities. Figure 2 shows that the summary odds ratio (OR) for treatment limitation among the oldest patients was 1.06 (95% CI: 1.06–1.07) (7, 8, 10, 12, 17, 23, 24, 26, 28, 29, 31, 34, 53). Specifically, the summary OR for the DNR order among older patients was 1.06 (95% CI: 1.06–1.07; $Q = 191.86$; $P < 0.001$; $I^2 = 96.9\%$) (12, 17, 23, 24, 26, 28, 53) and OR for treatment withholding was 1.17 (95% CI: 1.10–1.24; $Q = 132.74$; $P < 0.001$; $I^2 = 97.0\%$) (7, 8, 10, 29, 31). Regarding comorbidity type, the summary OR for treatment limitation was 2.55 (95% CI: 2.13–3.06) for cancer (8, 12, 17, 24, 31, 34), OR = 0.96 (95% CI: 0.90–1.02) for cognitive impairment (10, 17, 24, 53), and OR = 2.02 (95% CI: 1.58–2.59) for heart disease (i.e., coronary heart disease or congestive heart failure) (24, 28, 31). The available data allowed calculation of summary estimates for DNR orders according to comorbidities: OR = 2.58 (95% CI: 2.08–3.20; $Q = 35.03$; $P < 0.001$; $I^2 = 94.3\%$) for cancer (12, 17, 24), OR = 0.96 (95% CI: 0.90–1.02; $Q = 70.05$; $P < 0.001$; $I^2 = 97.1\%$) for cognitive impairment (17, 24, 53), and OR = 1.81 (95% CI: 1.40–2.35; $Q = 1.48$; $P = 0.478$; $I^2 = 0.0\%$) for heart diseases (24, 28). Finally, Figure 4 shows that comorbidity burden, as determined by the Charlson index, was also associated with treatment limitation (summary OR = 1.14 [95% CI: 1.08–1.21]).

Discussion

This systematic review and meta-analysis showed that treatment limitation was positively associated with age and comorbidities. The relationship between treatment-limiting decisions

and comorbidities depended on comorbidity type and burden and on the type of treatment limiting-decision (i.e., dialysis discontinuation, DNR, or withholding treatment).

We found that patient age was positively associated with treatment limitation in two-thirds of the studies reviewed (summary OR = 1.06 [95% CI: 1.05–1.06]). This finding may be explained in several ways. First, older patients generally have lower life expectancies than younger patients, which may be taken into account by clinicians considering different care options. Second, older patients typically have more comorbidities and age-related conditions (59), resulting in complex care management (i.e., diagnosis and treatment) in the context of new technologies and therapeutic options (45, 59). Third, comorbidities are associated with worse health outcomes regardless of the level of care given (59). Fourthly, older patients (and their families) are less likely than younger patients to accept aggressive treatment or care focused on life extension (5). Thus, limiting treatment may be reasonable for older patients with comorbidities, especially when healthcare resources are limited (45). The findings of our meta-analysis reveal that advanced age is more strongly associated with withholding treatment (OR = 1.17) than DNR orders (OR = 1.06). This may be explained by the fact that withholding treatment is the treatment limitation often used in the management of complex acute care problems and for frail patients in emergency departments and intensive care units (13). This choice is related in part to the higher risk of adverse outcomes among older patients treated with intensive therapies (4, 5).

Our findings also show that comorbidity types and combinations influence the treatment-limiting decision. Comorbidities shown to influence treatment-limiting decisions include cardiac, renal, liver, respiratory, neurological, lung, and vascular disease; cancer; diabetes; physical and cognitive impairment; depression; immunodeficiency; obesity; and stroke (2-4, 7, 8, 10, 12, 13, 17-21, 23, 24, 27, 28, 30-36, 50-55). This relationship was observed regardless of the index disease, except for myocardial infarction (23, 28), stroke (12), and pneumonia (24). One hypothesis to explain this finding is that the relationship between comorbidity type and the treatment limitation depends on the occurrence of acute disease. Chronic diseases result in impaired organ function and frailty (60-61). The cumulative effects of chronic disease and decline in physiological reserves increases patient vulnerability to disability and mortality (60). An episode of acute disease further increases the risk of mortality (62), which may result in treatment limitation. For instance, our meta-analysis showed that heart disease increased the risk of treatment limitation by 2.02, particularly when index diseases were known (24, 28). This finding may be related to the fact that

cardiovascular diseases are associated with a high risk of death in this situation (63, 64). Cancers were also strongly associated with treatment limitation (8, 12, 24, 31, 34, 50), with a summary OR of 2.55. Poor treatment outcomes associated with several index diseases for patients with cancer can account for these results (19, 50). In contrast, cognitive impairment was not associated with treatment limitation (Figure 3b). This finding may be explained by the heterogeneity of previous studies, which included different levels of dementia and other comorbidities or symptoms such as delirium. Finally, we found large discrepancies for comorbidity burden: some studies showed significant associations (6, 16, 22, 25, 26, 29), but others did not (17, 34, 52-55). This may be related to the methods of quantifying comorbidity burden. The meta-analysis showed a significant positive association between the Charlson index and treatment limitation (summary OR = 1.14 [95% CI: 1.08–1.21]).

Our systematic review and meta-analysis has some limitations related primarily to the methodology of the included studies. First, most of the studies (63.8%) used a cross-sectional design, which may limit exploration of the relationship between two outcomes (e.g., comorbidities and treatment withholding) and precludes any causal inferences. Second, data were retrospectively collected in 50% of the studies, which may affect the quality of recorded data. Third, heterogeneous populations and outcomes made comparisons difficult. Thus, our meta-analysis results should be interpreted with caution because both qualitative and quantitative analyses indicated substantial heterogeneity.

In conclusion, we found that treatment limitation was positively associated with age and comorbidities. The relationship between treatment-limiting decisions and comorbidities was dependent on comorbidity type and burden; cancer and heart disease were most strongly associated with treatment limitation. In addition, this systematic review and meta-analysis showed that the relationship between treatment-limiting decisions and age and comorbidities was dependent on the type of treatment limitation (i.e., dialysis discontinuation, DNR order, or withholding treatment); withholding treatment was more strongly associated with advanced age. Considering the methodological limitations of published studies, longitudinal prospective cohort studies are needed to determine which factors best predict treatment limitation for older patients.

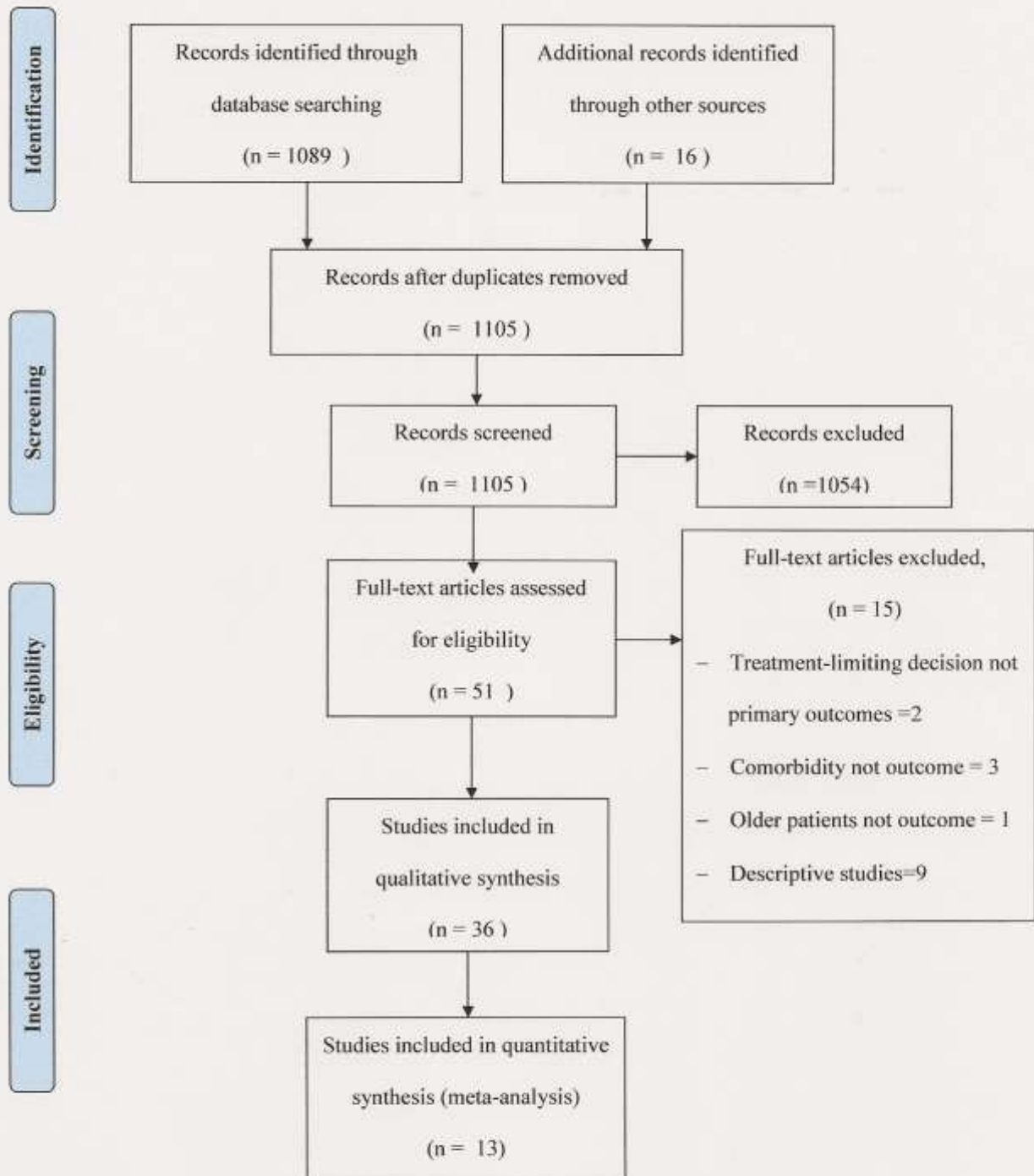


Figure 1. Flow diagram of selection of studies focusing on the treatment-limiting decision and comorbidities among older patients

Study **OR and 95% CI**

Holtzman et al. 1994	1.01 [0.99-1.03]
Shepardson et al. 1997	1.06 [1.06-1.07]
Wenger et al. 2000	1.07 [1.03-1.11]
Marrie et al. 2000	25.28 [9.83-64.97]
Wunsch et al. 2004	2.01 [1.65-2.44]
Jackson et al. 2004	21.91 [11.81-40.60]
Le Conte et al. 2009	3.27 [2.26-4.71]
Chen et al. 2007	1.12 [1.09-1.16]
Nathens et al. 2008	1.07 [1.05-1.09]
Cooper et al. 2009	9.96 [5.51-18.02]
Lo et al. 2011	0.91 [0.85-0.97]
Rodriguez-Molinero et al. 2010	0.86 [0.75-0.98]
Damghi et al. 2011	1.10 [1.01-1.17]
Summary Value	1.06 [1.05-1.06]
Heterogeneity: Q=334.85, df=12 (p<0.001); I²=96.4%	

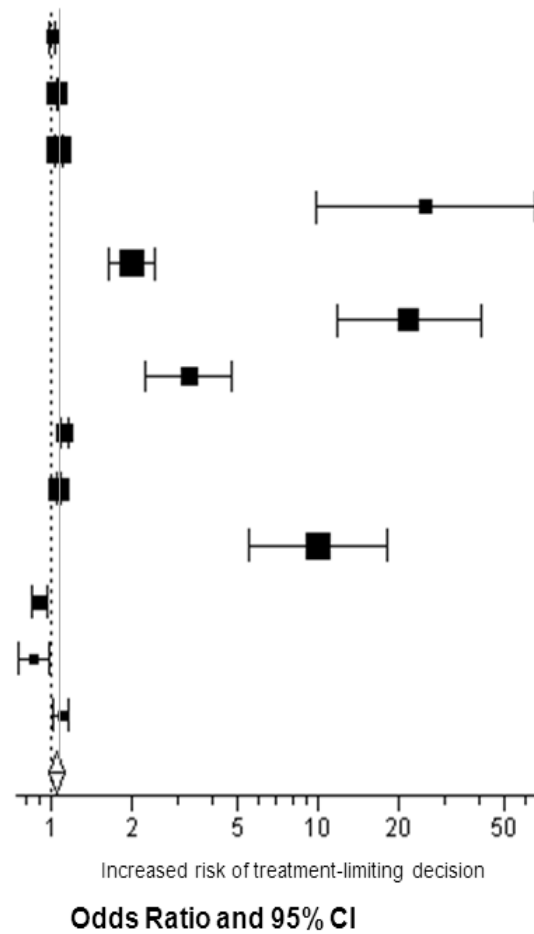
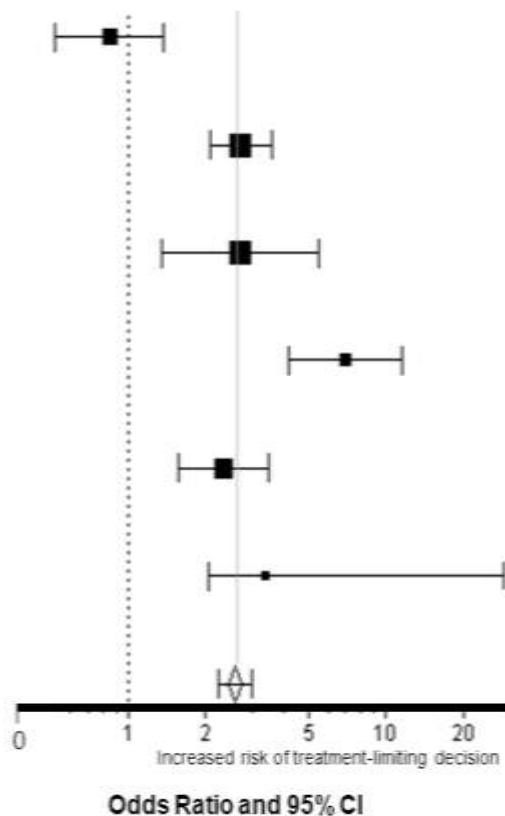


Figure 2.

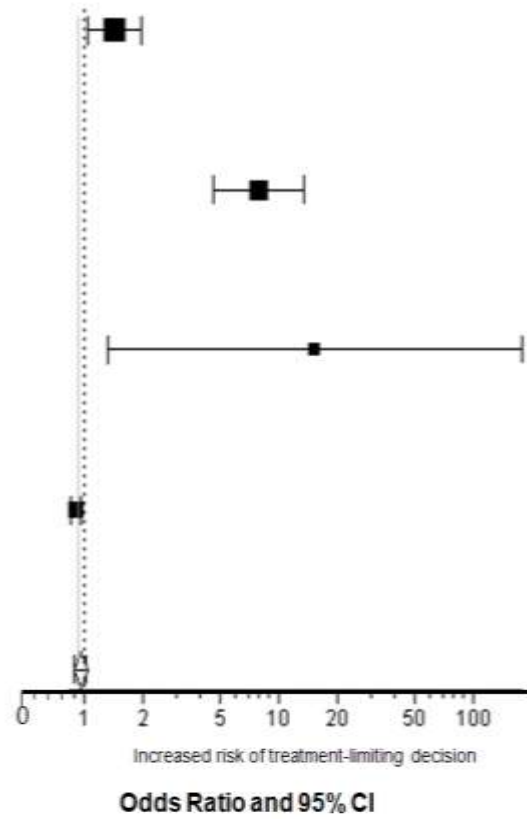
(a)

Study	OR and 95% CI
Holtzman et al. 1994	0.85 [0.52-1.38]
Shepardson et al. 1997	2.73 [2.08-3.59]
Wenger et al. 2000	2.73 [1.36-5.48]
Marrie et al. 2002	6.99 [4.22-11.58]
Le Conte et al. 2009	2.34 [1.56-3.52]
Damghi et al. 2011	3.40 [2.06-26.55]
Summary Value	2.55 [2.13-3.06]
Heterogeneity: $Q=35.43$, $df=5$ ($p<0.001$); $I^2=85.9\%$	



(b)

Study	OR and 95% CI
Holtzman et al. 1994	1.44 [1.05-1.97]
Marrie et al. 2002	7.97 [4.69-13.55]
Rodriguez-Molinero et al. 2010	15.38 [1.32-179.52]
Lo et al. 2010	0.91 [0.85-0.97]
Summary Value	0.96 [0.90-1.02]
Heterogeneity: $Q=74.95$, $df=3$ ($p<0.001$); $I^2=96.0\%$	



(c)

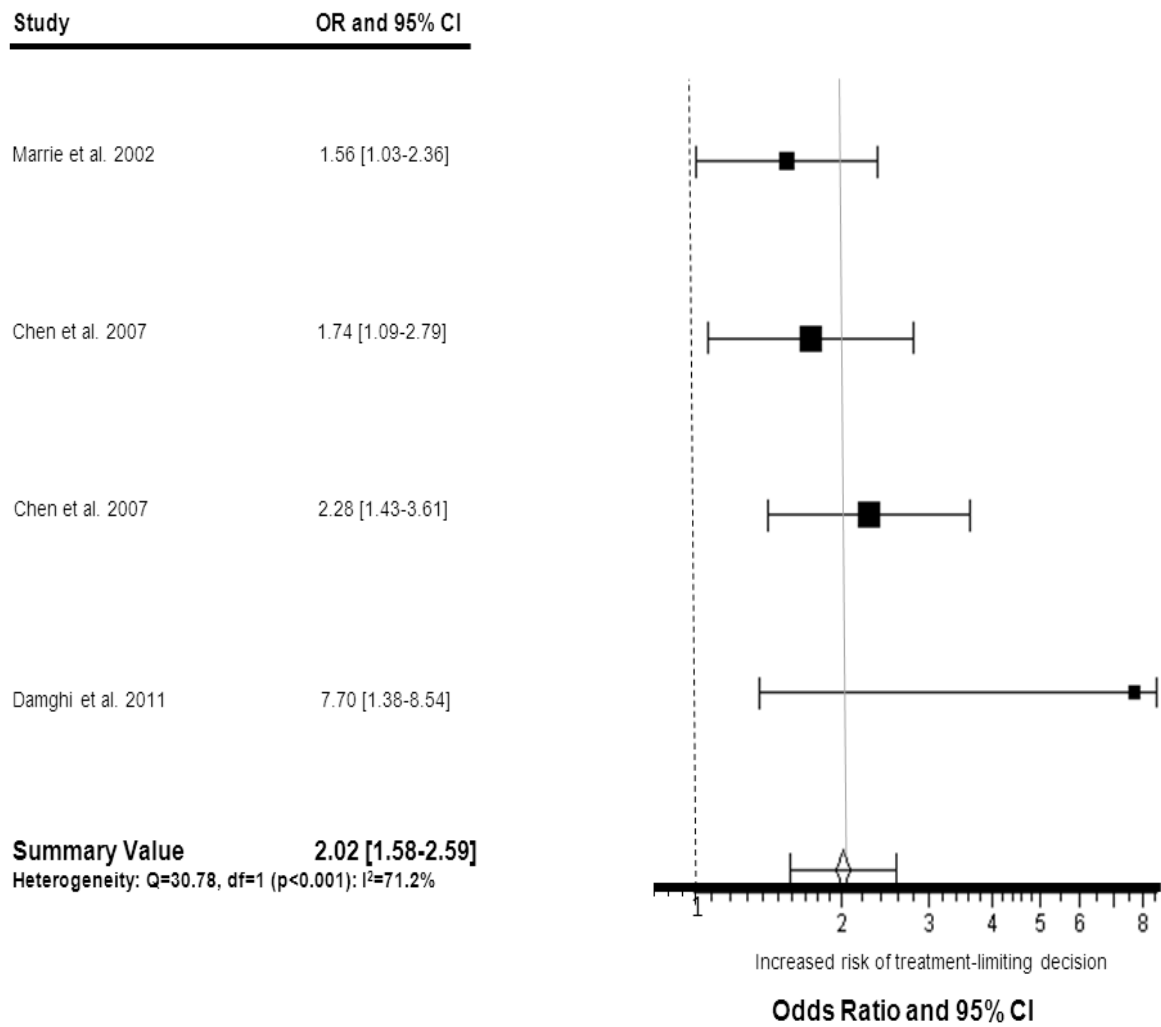


Figure 3.

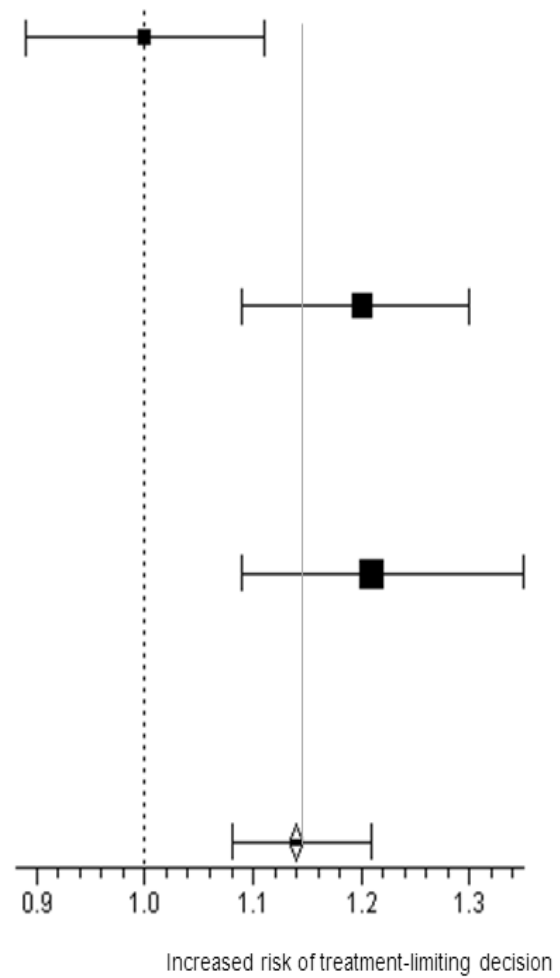
Study **OR and 95% CI**

Holtzman et al. 1994 1.00 [0.89-1.11]

Nathens et al. 2008 1.20 [1.09-1.30]

Cooper et al. 2009 1.21 [1.09-1.35]

Summary Value **1.14 [1.08-1.21]**
 Heterogeneity: $Q=7.89$, $df=2$ ($p=0.019$); $I^2=74.6\%$



Odds Ratio and 95% CI

Figure 4.

References

1. Schimmer, C., et al., Policies of withholding and withdrawal of life-sustaining treatment in critically ill patients on cardiac intensive care units in Germany: a national survey. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 14(3): p. 294-9.
2. Wenger, N.S., et al., Epidemiology of do-not-resuscitate orders. Disparity by age, diagnosis, gender, race, and functional impairment. *Arch Intern Med*, 1995. 155(19): p. 2056-62.
3. Birmele, B., et al., Death after withdrawal from dialysis: the most common cause of death in a French dialysis population. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19(3): p. 686-91.
4. Watch, L.S., S. Saxton-Daniels, and C.R. Schermer, Who has life-sustaining therapy withdrawn after injury? *J Trauma*, 2005. 59(6): p. 1320-6; discussion 1326-7.
5. Hamel, M.B., et al., Age-related differences in care preferences, treatment decisions, and clinical outcomes of seriously ill hospitalized adults: lessons from SUPPORT. *J Am Geriatr Soc*, 2000. 48(5 Suppl): p. S176-82.
6. Bajwa, K., E. Szabo, and C.M. Kjellstrand, A prospective study of risk factors and decision making in discontinuation of dialysis. *Arch Intern Med*, 1996. 156(22): p. 2571-7.
7. Wunsch, H., et al., End-of-life decisions: a cohort study of the withdrawal of all active treatment in intensive care units in the United Kingdom. *Intensive Care Med*, 2005. 31(6): p. 823-31.
8. Le Conte, P., et al., Death in emergency departments: a multicenter cross-sectional survey with analysis of withholding and withdrawing life support. *Intensive Care Med*. 36(5): p. 765-72.
9. Wrenn, K. and S.L. Brody, Do-not-resuscitate orders in the emergency department. *Am J Med*, 1992. 92(2): p. 129-33.

10. Rodriguez-Molinero, A., et al., Physicians' impression on the elders' functionality influences decision making for emergency care. *Am J Emerg Med.* 28(7): p. 757-65.
11. Gijssen, R., et al., Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol*, 2001. 54(7): p. 661-74.
12. Shepardson, L.B., et al., Variation in the use of do-not-resuscitate orders in patients with stroke. *Arch Intern Med*, 1997. 157(16): p. 1841-7.
13. Meissner, A., et al., Epidemiology of and factors associated with end-of-life decisions in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 38(4): p. 1060-8.
14. von Elm, E., et al., The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*, 2008. 61(4): p. 344-9.
15. Schulz, K.F., D.G. Altman, and D. Moher, CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med.* 7(3): p. e1000251.
16. Esteve, A., et al., Factors related to withholding life-sustaining treatment in hospitalized elders. *J Nutr Health Aging*, 2009. 13(7): p. 644-50.
17. Holtzman, J., A.M. Pheley, and N. Lurie, Changes in orders limiting care and the use of less aggressive care in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc*, 1994. 42(3): p. 275-9.
18. Fried, T.R. and M.R. Gillick, Medical decision-making in the last six months of life: choices about limitation of care. *J Am Geriatr Soc*, 1994. 42(3): p. 303-7.
19. Ghusn, H.F., T.A. Teasdale, and K. Boyer, Characteristics of patients receiving or foregoing resuscitation at the time of cardiopulmonary arrest. *J Am Geriatr Soc*, 1997. 45(9): p. 1118-22.
20. Mitchell, S.L., D.K. Kiely, and M.B. Hamel, Dying with advanced dementia in the nursing home. *Arch Intern Med*, 2004. 164(3): p. 321-6.
21. Bedell, S.E., et al., Do-not-resuscitate orders for critically ill patients in the hospital. How are they used and what is their impact? *Jama*, 1986. 256(2): p. 233-7.

22. Moss, A.H., et al., Attitudes of patients toward cardiopulmonary resuscitation in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis*, 2001. 38(4): p. 847-52.
23. Jackson, E.A., et al., Do-not-resuscitate orders in patients hospitalized with acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack Study. *Arch Intern Med*, 2004. 164(7): p. 776-83.
24. Marrie, T.J., et al., Community-acquired pneumonia and do not resuscitate orders. *J Am Geriatr Soc*, 2002. 50(2): p. 290-9.
25. Bacchetta, M.D., et al., Factors influencing DNR decision-making in a surgical ICU. *J Am Coll Surg*, 2006. 202(6): p. 995-1000.
26. Nathens, A.B., et al., Variation in the rates of do not resuscitate orders after major trauma and the impact of intensive care unit environment. *J Trauma*, 2008. 64(1): p. 81-8; discussion 88-91.
27. Jayes, R.L., et al., Do-not-resuscitate orders in intensive care units. Current practices and recent changes. *Jama*, 1993. 270(18): p. 2213-7.
28. Chen, J.L., et al., Use of do-not-resuscitate orders in patients with kidney disease hospitalized with acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis*, 2007. 49(1): p. 83-90.
29. Cooper, Z., et al., Withdrawal of life-sustaining therapy in injured patients: variations between trauma centers and nontrauma centers. *J Trauma*, 2009. 66(5): p. 1327-35.
30. Le Conte, P., et al., Withholding and withdrawing life-support therapy in an Emergency Department: prospective survey. *Intensive Care Med*, 2004. 30(12): p. 2216-21.
31. Damghi, N., et al., Withholding and withdrawing life-sustaining therapy in a Moroccan Emergency Department: an observational study. *BMC Emerg Med*. 11: p. 12.
32. Kranidiotis, G., et al., End-of-life decisions in Greek intensive care units: a multicenter cohort study. *Crit Care*. 14(6): p. R228.

33. Stillman, A.E., L.E. Braitman, and R.J. Grant, Are critically ill older patients treated differently than similarly ill younger patients? *West J Med*, 1998. 169(3): p. 162-5.
34. Wenger, N.S., et al., Withholding versus withdrawing life-sustaining treatment: patient factors and documentation associated with dialysis decisions. *J Am Geriatr Soc*, 2000. 48(5 Suppl): p. S75-83.
35. Neu, S. and C.M. Kjellstrand, Stopping long-term dialysis. An empirical study of withdrawal of life-supporting treatment. *N Engl J Med*, 1986. 314(1): p. 14-20.
36. Mailloux, L.U., et al., Death by withdrawal from dialysis: a 20-year clinical experience. *J Am Soc Nephrol*, 1993. 3(9): p. 1631-7.
37. Cohen, L.M., et al., Dialysis discontinuation and palliative care. *Am J Kidney Dis*, 2000. 36(1): p. 140-4.
38. Hirsch, D.J., Death from dialysis termination. *Nephrol Dial Transplant*, 1989. 4(1): p. 41-4.
39. Tanvetyanon, T. and J.C. Leighton, Life-sustaining treatments in patients who died of chronic congestive heart failure compared with metastatic cancer. *Crit Care Med*, 2003. 31(1): p. 60-4.
40. Pekmezaris, R., et al., Predictors of site of death of end-of-life patients: the importance of specificity in advance directives. *J Palliat Med*, 2004. 7(1): p. 9-17.
41. Morrison, R.S. and A.L. Siu, Survival in end-stage dementia following acute illness. *Jama*, 2000. 284(1): p. 47-52.
42. Leggat, J.E., Jr., et al., An analysis of risk factors for withdrawal from dialysis before death. *J Am Soc Nephrol*, 1997. 8(11): p. 1755-63.
43. Holley, J.L., S.N. Davison, and A.H. Moss, Nephrologists' changing practices in reported end-of-life decision-making. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. 2(1): p. 107-11.
44. Jonsson, P.V., M. McNamee, and E.W. Campion, The 'Do not resuscitate' order. A profile of its changing use. *Arch Intern Med*, 1988. 148(11): p. 2373-5.
45. Halvorsen, K., et al., Priority dilemmas in dialysis: the impact of old age. *J Med Ethics*, 2008. 34(8): p. 585-9.

46. Ismail, A., et al., End of life decisions and care of the adult burn patient. *Burns*. 37(2): p. 288-93.
47. Charlson, M.E., et al., Resuscitation: how do we decide? A prospective study of physicians' preferences and the clinical course of hospitalized patients. *Jama*, 1986. 255(10): p. 1316-22.
48. Clement, R., et al., Withholding or withdrawing dialysis in the elderly: the perspective of a western region of France. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. 20(11): p. 2446-52.
49. Fromme, E.K., et al., POLST Registry do-not-resuscitate orders and other patient treatment preferences. *Jama*. 307(1): p. 34-5.
50. Schwartz, D.A. and P. Reilly, The choice not to be resuscitated. *J Am Geriatr Soc*, 1986. 34(11): p. 807-11.
51. Mark, D.H., et al., Characteristics of residents with do-not-resuscitate orders in nursing homes. *Arch Fam Med*, 1995. 4(5): p. 463-7.
52. Messinger-Rapport, B.J. and H.K. Kamel, Predictors of do not resuscitate orders in the nursing home. *J Am Med Dir Assoc*, 2005. 6(1): p. 18-21.
53. Lo, Y.T., et al., Prevalence and related factors of do-not-resuscitate directives among nursing home residents in Taiwan. *J Am Med Dir Assoc*. 11(6): p. 436-42.
54. Bordenave, K., et al., Twenty-one year mortality in a dialysis unit: changing effect of withdrawal from dialysis. *Asaio J*, 1998. 44(3): p. 194-8.
55. Husebye, D.G. and C.M. Kjellstrand, Old patients and uremia: rates of acceptance to and withdrawal from dialysis. *Int J Artif Organs*, 1987. 10(3): p. 166-72.
56. Higgins JP, T.S., Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*, 2002. 21(6-15): p. 1539-1558.
57. Abramson, J.H., WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiologic Perspectives & Innovations*, 2011. 8(1).
58. Charlson, M.E., et al., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. 40(5): p. 373-83.

59. Valderas, J.M., et al., Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*, 2009. 7(4): p. 357-63.
60. Fried, L.P., et al., Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001. 56(3): p. M146-56.
61. Fortin, M., et al., Multimorbidity's many challenges. *Bmj*, 2007. 334(7602): p. 1016-7.
62. Harboun, M. and J. Ankri, [Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2001. 49(3): p. 287-98.
63. Abrahamsson, P., et al., Impact of hospitalization for acute coronary events on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2009. 30(3): p. 338-45.
64. Corrales-Medina, V.F., et al., Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*.125(6):p.773-81.

Figure legends

Figure 1. Flow diagram for selection of studies focusing on the relationship between treatment limitation and comorbidities among older patients.

Figure 2. Forest plot showing risk of treatment limitation based on the oldest age category considered.

The black box area corresponding to each study is proportional to the sample size, and the horizontal lines show the 95% confidence intervals. The white diamond and grey vertical line represent the summary estimate. The dashed line corresponds to an odds ratio of 1.0 (no association).

Figure 3. Forest plots showing risk of treatment limitation according to comorbidities of (a) cancer, (b) cognitive impairment, and (c) heart disease.

The black box area corresponding to each study is proportional to the sample size, and the horizontal lines show the 95% confidence intervals. The white diamond and grey vertical line represent the summary estimate. The dashed line corresponds to an odds ratio of 1.0 (no association).

Figure 4. Forest plot showing risk of treatment limitation according to Charlson index.

The black box area corresponding to each study is proportional to the sample size, and the horizontal lines show the 95% confidence intervals. The white diamond and grey vertical line represent the summary estimate. The dashed line corresponds to an odds ratio of 1.0 (no association).

Table 1 Main characteristics of studies included in the systematic review.

References	Design	Settings/Population	Outcomes		Association between treatment limitation and comorbidities	Association between treatment-limiting decisions and advanced patient age
			Comorbidities	Treatment-limiting decision		
Prospective studies						
Jayes <i>et al</i> , 1993 (27)	Cohort study	Inpatients, ICU N = 17,440 Mean age DNR group: 68.5±0.4 y Women DNR group: 49%	Cardiac, renal, or respiratory disease; cognitive impairment; cancer Number of comorbidities	DNR order	Yes	Yes
Mark <i>et al</i> , 1995 (51)	Cross-sectional study	Nursing home N = 1723 Mean age: 84.7±8.4 y Women: 78%	Comorbidities	DNR order	Yes for patients with severe cognitive impairment	Yes

Bajwa <i>et al</i> , 1996 (6)	Cohort study	Dialysis center N = 235 Mean age discontinuation of dialysis: 66±10 y Women, discontinuation of dialysis: n = 7	Number of major comorbidities	Discontinuation of dialysis	Yes	Yes
Shepardson <i>et al</i> , 1997 (12)	Cohort study	Inpatients, stroke N = 13,337 Mean age: 72±13 y Women: n = 7378 (55.3%)	Renal disease, respiratory disease, cancer, diabetes, ischemic heart disease	DNR order	Yes for cancer OR = 2.73 (2.08–3.59)	Yes OR = 1.06 (1.06–1.07)
Stillman <i>et al</i> , 1998 (33)	Case-control study	Inpatients Two age groups: 50–84 y vs ≥85 y	Premorbid mental or physical impairment	Withholding treatment	Yes for patients with physical and cognitive impairment	No
Moss, <i>et al</i> , 2001 (22)	Cross-sectional study	Dialysis center N = 469 Mean age: 60±16 y Women: 54%	Number of comorbidities	DNR order	Yes	Yes
Le Conte <i>et al</i> , 2004 (30)	Cross-sectional study	Inpatients, Death in emergency department,	Chronic debilitating diseases	Withholding treatment	Yes Data not available	Yes Data not available

		N = 119 Mean age: 75±13 y Women: n = 64 (53.8%)				
Wunsch <i>et al</i> , 2004 (7)	Cohort study	Inpatients, ICU N = 118,199 Mean age withholding treatment group: 64.7±15.7 y Women: n = 48,934 (41.4%)	Severe comorbidities	Withholding treatment	Yes OR = 1.24 (1.14– 1.35)	Yes Patients 45–64 y, OR = 1.50 (1.34–1.67) Patients 65–84 y, OR = 1.80 (1.61–2.01) Patients ≥85 y, OR = 2.01 (1.65–2.44)
Jackson <i>et al</i> , 2004 (23)	Cross- sectional study	Inpatients, acute myocardial infarction, N = 4621 Mean age DNR group: 81 y	Diabetes; cardiac, neurological, renal, respiratory, lung, cerebrovascular, or liver disease; cancer; depression	DNR order	Yes Diabetes, OR = 1.25 (1.03–1.53) Cerebrovascular disease, OR = 2 (1.56–2.55) Angina, OR = 0.78 (0.63–0.91) Hypertension, OR = 0.83 (0.68–1.01)	Yes Patients 55–64 y, OR = 2.36 (1.17–4.75) Patients 65–74 y, OR = 4.47 (2.36–8.46) Patients ≥75 y, OR = 21.91 (11.81–40.60)
Baccheta <i>et al</i> , 2006 (25)	Cross- sectional study	Inpatients, death in ICU, N = 410	Medical history score: number of comorbidities	DNR order	Yes	No

		Mean age DNR: 69.9±1.1 y				
Nathens <i>et al</i> , 2008 (26)	Cohort study	Inpatients, ICU N = 6765 Two groups: <55 y vs >55 y	Charlson index	DNR order	Yes Patients >55 y, OR = 1.20 (1.09–1.30)	Yes Patients >55 y, OR = 1.07 (1.05–1.09)
Le Conte <i>et al</i> , 2009 (8)	Cohort study	Inpatients, Death in emergency department, N = 2420 Mean age: 77.3±15.1 y Women: n = 1224 (50.6%)	Diabetes; cardiac, neurological, respiratory or liver disease; cognitive impairment; immunodeficiency; hemodialysis	Withholding treatment	Yes Immunodeficiency, OR = 1.90 (1.10–3.28) Liver disease, OR = 2.18 (1.43–3.31) Cancer, OR = 2.34 (1.56–3.52)	Yes Patients 71–81 y, OR = 1.60 (1.18–2.16) Patients 81–88 y, OR = 2.51 (1.78–3.52) Patients ≥88 y, OR = 3.27 (2.26–4.71)
Cooper <i>et al</i> , 2009 (29)	Cohort study	Inpatients, N= 14,190	Charlson index	Withholding treatment	Yes OR = 1.21 (1.09–1.35)	Yes Patients 55–64 y, OR = 3.90 (1.72–8.87) Patients 65–74 y, OR = 3.78 (1.64–7.39) Patients 75–84 y, OR = 9.96 (5.51–18.02)
Kranidiotis <i>et al</i> , 2010 (32)	Cross-sectional study	Inpatients, Death in ICU, N = 306	Malignancy; respiratory, neurologic, renal or cardiac chronic	Withholding treatment	No	No

		Mean age: 64±17 y Women: n = 118 (38.6%)	disease; cirrhosis			
Rodriguez-Molinero <i>et al</i> , 2010 (10)	Cross-sectional study	Inpatients, emergency department, >65 y N = 101 Mean age: 81.7±7.3 y Women: n = 38 (38.8%)	Premorbid mental or physical impairment	Withholding treatment	Yes Cognitive impairment, OR = 15.38 (1.32–179.52) Physical impairment, OR = 4.09 (1.81–9.25) impairment	Yes for older patients OR = 0.86 (0.75–0.98)
Meissner <i>et al</i> , 2010 (13)	Cohort study	Inpatients, ICU N= 14,720 Mean age: 62±15.5 y Women: n = 5620 (38.2%)	Diabetes, cancer, renal failure, heart failure, cirrhosis	Withholding treatment	Yes Cirrhosis, OR = 2.49 (1.45–4.27)	Yes Age per 10 y, OR = 1.66 (1.52–1.81)
Lo <i>et al</i> , 2010 (53)	Cross-sectional study	Nursing home N = 201 Mean age: 79.98±10.47 y Women: 61.2%	Cognitive impairment, cancer, number of comorbidities	DNR order	Yes Cognitive impairment, OR = 0.91 (0.85–0.97)	Yes OR = 1.06 (1.01–1.12)
Damghi <i>et al</i> , 2011 (31)	Cross-sectional study	Inpatients, Death in emergency department, N = 177	Heart failure; respiratory or liver disease; cancer	Withholding treatment	Yes Heart failure, OR = 7.7 (1.38–8.54)	Yes OR = 1.1 (1.01–1.17)

		Mean age: 47±17.5 y Women: n = 77 (43.5%)			Cancer, OR = 3.4 (2.06–28.55)	
Retrospective studies						
Neu <i>et al</i> , 1986 (35)	Cohort study	Inpatients, dialysis center N = 1766 Women discontinuation of dialysis: = 79	Vascular disease, cancer, chronic pulmonary disease	Discontinuation of dialysis	Yes Data not available	Yes Patients >60 years
Bedell <i>et al</i> , 1986 (21)	Cross-sectional study	Inpatients N = 521 Mean age DNR: 73 y Women DNR: n = 233 (60%)	Comorbidities	DNR order	Yes Cognitive impairment, cancer, cardiac disease, diabetes, chronic pulmonary disease, and cerebrovascular disease	Yes
Schwartz <i>et al</i> , 1986 (50)	Cross-sectional study	Inpatients N = 174 Mean age DNR: 72.9±15.1 y	Cancer, cognitive impairment	DNR order	Yes Cancer, cognitive impairment	Data not available
Husebye <i>et al</i> , 1987 (55)	Cross-sectional study	Dialysis center, older patients N = 239 Mean age: 75±3.5 y	Comorbidities and number of comorbidities	Discontinuation of dialysis	No	No

Mailloux <i>et al</i> , 1993 (36)	Cohort study	Inpatients, dialysis center N = 716 Women: n = 323 (45.1%)	Comorbidities	Discontinuation of dialysis	Yes Cancer, cardiovascular disease, cognitive impairment Data not available	Yes Data not available
Fried <i>et al</i> , 1994 (18)	Cross-sectional study	Community-dwelling, death N = 59 Mean age: 84±7.5 y Women: n = 44 (75%)	Chronic illness and cognitive impairment	Withholding treatment	No	Yes Patients >65 years Data not available
Holtzman <i>et al</i> , 1994 (17)	Cross-sectional study	Nursing home N = 1605 Mean age: 83.6 y Women: 22.2%	Cancer, cognitive impairment, Charlson index	DNR order	Yes Cognitive impairment, OR = 1.44 (1.05–1.97) Cancer, OR = 0.85 (0.52–1.38) Charlson index, OR = 1.00 (0.89–1.11)	Yes Older patients, OR = 1.01 (0.99–1.03)
Wenger <i>et al</i> , 1995 (2)	Cohort study	Inpatients N = 473	Comorbidities	DNR order	Yes Cognitive impairment	Yes

		Mean age: 79 y Women: 57%				
Ghusn <i>et al</i> , 1997 (19)	Cross-sectional study	Inpatients cardiopulmonary arrest N = 261 Mean age DNR: 61.7±13.6 y Women DNR: 0.6 %	Congestive heart failure; coronary artery, neurological, renal, or pulmonary disease; cognitive impairment; cancer, AIDS	DNR order	Yes Cognitive impairment, cancer, coronary artery disease, chronic pulmonary disease, chronic renal and AIDS	Yes Patients ≥75 years
Bordenave <i>et al</i> , 1998 (54)	Cross-sectional study	Dialysis center N = 304 Mean age discontinuation of dialysis: 61± 11 y	Comorbidities, number of comorbidities (>6)	Discontinuation of dialysis	No	Data not available
Wenger <i>et al</i> , 2000 (34)	Cross-sectional study	Inpatients N = 565 Mean age: 79 y Women: 57%	Comorbidities, number of comorbidities	Discontinuation of dialysis	Yes Cancer, OR = 2.73 (1.36–5.48)	Yes OR = 1.07 (1.03–1.11)
Marrie <i>et al</i> , 2002 (24)	Cross-sectional study	Inpatients after pneumonia N = 1339 Mean age DNR: 79.1±	Congestive heart failure, renal or liver disease, cancer, cerebrovascular disease	DNR order	Yes Cancer, OR=6.99 (4.22–11.58) Cognitive impairment, OR=7.97	Yes Patients 45–64 y, OR = 3.85 (1.52–9.78) Patients 65–74 y, OR=

		11.8 y Women DNR: n = 143 (48.5%)			(4.69–13.55) Neuromuscular disorders, OR = 2.56 (1.70–3.86) Cerebrovascular disease, OR = 1.59 (1.04–2.44) Congestive heart failure, OR = 1.56 (1.03–2.36)	4.13 (1.65–10.31) Patients 75–84 y, OR = 7.60 (3.10–18.64) Patients ≥ 85 y, OR = 25.28 (9.83–64.97)
Birmelé <i>et al</i> , 2004 (3)	Cohort study	Dialysis center N = 1436 Mean age discontinuation of dialysis: 77± 12 y Women discontinuation of dialysis: n = 15 (37.5%)	Diabetes, stroke, cardiac disease, cancer, vascular disease	Discontinuation of dialysis	Yes Cognitive impairment	No
Mitchell <i>et al</i> , 2004 (20)	Cross-sectional study	Nursing home patients with or terminal cancer N = 2492 Mean age: dementia, 83.5±7.1 y; terminal cancer, 79.1±7.2 y Women: dementia	Cognitive impairment, cancer	DNR order	Yes Cognitive impairment vs cancer, OR= 0.12 (0.09–0.16)	Yes Older patients Data not available

		57.1%, terminal cancer 52.1%				
Watch <i>et al</i> , 2005 (4)	Cross-sectional study	Inpatients >55 y, Death in ICU, after injury, N = 64 Mean age: 73 y (55–99 y) Women: n = 118 (38.6%)	Cardiac, pulmonary, or renal disease; diabetes; obesity; Parkinson disease; cognitive impairment	Withholding treatment	No	No
Messinger- Rapport <i>et al</i> , 2005 (52)	Cross-sectional study	Nursing home N = 177 Mean age: 82 ± 9 y Women: 72%	Cognitive impairment, depression, number of comorbidities	DNR order	No	Yes
Chen <i>et al</i> , 2007 (28)	Cross-sectional study	Inpatients with acute myocardial infarction, patients with kidney disease N = 4003 Mean age: 73 y (55–99 y) Women: n = 118 (38.6%)	Pulmonary disease, heart failure, cancer, coronary heart disease, diabetes, stroke	DNR order	Yes Stroke, OR=2.65 (1.51–4.65) Heart failure, OR=2.28 (1.43–3.61) Coronary heart disease, OR= 1.74 (1.09–2.789)	Yes OR=1.12 (1.09–1.16)
Esteve <i>et al</i> , 2009 (16)	Cross-sectional study	Inpatients, older patients, N = 103	Charlson index	DNR order	Yes	Older patients No

		Mean age: 86.5± 6.6 y				
		Women: n = 65 (72.2%)				

Abbreviations: DNR, do not resuscitate; ICU, intensive care unit

V. Discussion

La question de recherche de notre travail porte sur l'étude de la relation entre la décision de limitation de traitement et les comorbidités chez les patients âgés. Pour répondre à cette question, nous avons réalisé deux études originales correspondant à des études transversales portant sur les patients âgés admis dans les services d'accueil des urgences des hôpitaux, et une revue de la littérature complétée d'une méta analyse.

Dans un premier temps, nous vous exposerons les résultats et les réflexions issus des 2 études originales. Ensuite, après un résumé de la revue de la littérature et méta analyse, nous analyserons l'ensemble des résultats issus des 3 études, en insistant sur la revue de la littérature faite pour préciser les résultats des 2 études originales. L'association entre les facteurs âge, comorbidités et la décision de limitation de traitement sera analysée.

V.1. Les deux études originales

V.1.1. Synthèse des résultats des 2 études originales

L'analyse descriptive de la population incluse dans les études met en évidence une population appartenant en moyenne à la même tranche d'âge (86 ans de moyenne pour la première et 82.5 ans pour la deuxième), avec un rapport homme/femme sensiblement identique (50-52%) et appartenant au même environnement sociodémographique.

Les résultats relatifs à l'association entre le fardeau de comorbidité et la décision de limitation de traitement dans les 2 études sont contradictoires. Le fardeau de comorbidité calculé par le score de Kaplan Feinstein dans l'étude 1 n'a pas été associé à une décision de limitation de traitement. Le fardeau de comorbidité calculé par l'index de Charlson dans l'étude 2, analysé comme une variable binaire (*i.e.*, Charlson supérieur ou égal à 5), a été associé à la décision de limitation de traitement avec un Odd Ratio signifiant élevé et calculé à 25.6.

Dans l'étude 2, seule étude s'intéressant aux comorbidités individuelles, les pathologies respiratoires chroniques ont été associées négativement à la décision de limitation de traitement.

Les résultats des deux études concernant l'association entre l'âge et la décision de limitation de traitement sont contradictoires. En effet dans l'étude 1, alors que l'âge n'a pas été associé à

la décision de limitation de traitement, il l'a été dans l'étude 2. Dans cette seconde étude, l'âge analysé de façon binaire (*i.e.*, âge supérieur ou égal à 85 ans) a été associé positivement à la décision de limitation de traitement avec un Odd Ratio calculé à 20.3.

Pour ce qui concerne les covariables, les résultats en lien avec les motifs médicaux de recours aux services de soins sont contradictoires pour la pathologie neurologique aiguë dans les 2 études. L'association entre la pathologie neurologique et la décision de limitation de traitement était positive avec un Odd ratio à 9 dans l'étude 1, alors qu'elle était négative avec un Odd ratio à 0.2 dans la deuxième. Les pathologies hématologiques, infectieuses et respiratoires aiguës ont été associées positivement à la limitation de traitement dans l'une ou l'autre des études mais pas dans les deux. Vivre en maison de retraite a été associé négativement à une décision de limitation de traitement dans l'étude 2. L'association n'a pas été retrouvée dans l'étude 1. L'autonomie du patient n'a pas été associée dans les 2 études à la décision de limitation de traitement.

V.1.2. Deux études originales aux résultats contradictoires, une interprétation possible : la méthodologie

Les deux études originales ont montré des résultats contradictoires sur les 2 facteurs principaux étudiés, l'âge et le fardeau de comorbidité. La divergence apparente de ces résultats peut s'expliquer en partie par des différences d'ordre méthodologique.

V.1.2.1. La puissance statistique: le nombre de patients

La première étude ayant inclus 184 individus n'a pas trouvé d'association entre l'âge, le fardeau de comorbidité et la décision de limitation de traitement. À l'opposé, l'étude 2 ayant inclus 2095 individus a mis en évidence une association significative entre ces facteurs.

L'analyse de ces résultats met tout d'abord en exergue une différence notable du nombre de sujets dans chaque étude.

Obtenir une association statistiquement significative nécessite que l'association entre le facteur et son critère de jugement existe, mais également que les moyens mis en œuvre soient adaptés pour montrer cette association (154). En effet, pour obtenir un résultat statistiquement

significatif entre deux groupes, il est nécessaire que la puissance statistique de l'étude soit suffisante. Or, la puissance statistique d'une étude utilisant un critère de jugement binaire dépend de plusieurs paramètres dont le nombre de sujets. Plus le nombre de patients est important, plus l'étude est puissante (154). Au regard des deux études, il apparaît évident que l'étude 2, mettant en évidence une association entre l'âge, le fardeau de comorbidité et la décision de limitation de traitement, a une puissance statistique supérieure. Le résultat de cette étude d'un point de vue méthodologique est donc plus proche de la réalité que celui de l'étude 1.

Si l'on souhaite aller plus loin, nous pouvons essayer de déterminer si 184 patients dans l'étude 1 constituaient un nombre d'individus suffisant pour montrer une association significative entre le facteur étudié et le critère de jugement. Cette question s'était posée lors de l'écriture du protocole mais du fait de l'absence de littérature permettant de calculer le nombre de sujets pour répondre à la question, le nombre de sujets n'avait pas été calculé à partir du nombre de variables introduites dans le modèle de régression. Puisque 14 variables ont été introduites, cette technique de calcul avait abouti au nombre total de sujets à inclure de 140 (10 sujets pour une variable introduite). Par ailleurs, l'incidence de la décision de limitation de traitement aux urgences connue étant forte (80% d'après Le Conte (120)), un nombre de patients limités auraient pu suffire en théorie (154). En effet, plus le critère de jugement a une prévalence forte, moins le nombre de sujets doit être important pour trouver un effet (154).

Calculer à partir des résultats obtenus d'une étude le nombre de sujets *a posteriori* nécessaire peut être discutable, toutefois cela est parfois fait (155, 156). En utilisant le logiciel Splus, nous avons calculé le nombre de sujets nécessaire pour montrer une association entre le score de Kaplan-feinstein, l'âge et la décision de limitation de traitement. La puissance a été fixée à 80%. Les moyennes et écarts types ont été utilisés pour le calcul. Pour avoir une association significative entre la décision de limitation de traitement et le score de Kaplan-Feinstein, le nombre de sujets aurait dû être de 309. Il aurait dû être de 757 pour l'âge. Ces résultats confortent l'hypothèse que l'étude 1 n'a pas inclus assez de sujets pour montrer une association entre les facteurs âge, fardeau de comorbidité et décision de limitation de traitement, à la différence de l'étude 2 qui a inclus un nombre de sujets suffisant (supérieur à 757).

V.1.2.2. La construction des facteurs : la dichotomie des variables

L'étude 2 au regard du nombre de sujets a donc une supériorité en termes de puissance statistique indiscutable. Pour autant, d'un point de vue de l'approche de la segmentation des variables, l'étude 2 peut sembler inférieure à l'étude 1 en termes de preuve.

Les deux facteurs principaux que sont l'âge et le fardeau de comorbidité ont été traités d'un point de vue statistique selon deux modes. Dans l'étude 1, l'âge et le score de Kaplan-Feinstein mesurant le fardeau de comorbidité sont utilisés sous la forme d'une variable continue. Dans l'étude 2, l'âge et le score de Charlson ont été dichotomisés afin de les transformer en variables catégorielles : âge égal ou supérieur à 85 ans et score de Charlson supérieur ou égal à 5.

La dichotomie de variables continues afin de les transformer en variables catégorielles est contestable d'un point de vue méthodologique (157). En effet, elle a deux principales conséquences : l'introduction d'un risque aléatoire responsable d'une perte de puissance de l'analyse statistique et un risque d'aboutir à une significativité qui n'existe pas (158). Dans notre étude 2, la perte de puissance en lien avec cette dichotomie n'a pas été suffisante pour modifier le résultat puisqu'une association a été montrée. Le seul impact de cette modification de variables dans l'étude 2 est donc le risque d'un faux positif (montrer une association qui n'existe pas). Toutefois, la technique de la dichotomie de variable continue est très souvent faite en recherche médicale car justifiée par les décisions thérapeutiques binaires (on traite ou pas...), la recherche d'effets (présent ou pas) (158). Elle est motivée dans notre étude par une réflexion clinique et une étude de la littérature. En effet, dans nos pays industrialisés, la barrière d'âge de 85 ans est maintenant considérée comme un seuil après lequel l'état de santé des individus évolue (13). En ce qui concerne le fardeau de comorbidité, Librero a mis en évidence qu'un score de Charlson supérieur à 4 était associé à la mortalité (159). Dans notre population dans laquelle tous les patients étaient décédés, prendre un seuil supérieur à 4 comme seuil d'un fardeau sévère de comorbidité a donc semblé pertinent.

En conclusion, si on ne peut affirmer, du fait du choix de la dichotomie, l'association entre âge ≥ 85 ans, le score de Charlson ≥ 5 et la décision de limitation de traitements, celle-ci est fort probable. L'étude 2 reste donc une étude dont la méthodologie est supérieure à l'étude 1.

V.1.2.3. La différence de facteurs : l'index de Kaplan-Feinstein et l'index de Charlson

Afin de mesurer le fardeau de comorbidité, deux échelles ont été utilisées, l'échelle de Kaplan-Feinstein dans l'étude 1 et l'index de Charlson dans l'étude 2. La contradiction entre les résultats des deux études peut donc être expertisée au regard de ce facteur analysé par deux échelles.

L'échelle de Kaplan-Feinstein et l'index de Charlson sont deux outils de mesure validés dans la population âgée. Si l'on compare leurs validations, l'index de Charlson a été validé dans de nombreuses populations (cancéreuses, gériatriques, de médecine interne), l'échelle de Kaplan-Feinstein n'a été validé que dans une population de patients diabétiques (51, 64). De plus, l'échelle de Kaplan-Feinstein a été exclusivement validée sur le critère de jugement survie, à la différence de l'index de Charlson qui a été validé dans des domaines plus larges : la survie, la durée moyenne de séjour et les réhospitalisations. Devant ces résultats, on peut considérer que le champ de validation de l'index Charlson ayant été plus large, il est de ce fait plus adapté dans notre problématique s'intéressant à une population de patients hospitalisés dans les services d'urgences. Toutefois, ces considérations sont à pondérer car cette validation multiple, en termes de population et de critère de jugement, de l'index de Charlson, n'assure pas sa supériorité en termes d'échelle de mesure dans notre question de recherche particulière. Cette précaution est d'autant plus nécessaire que les études ont montré une bonne corrélation entre l'échelle de Kaplan-Feinstein et l'index de Charlson lorsqu'ils étaient évalués sur le critère de survie (51). Imputer la contradiction des résultats entre les 2 études sur la différence d'échelles de mesures est donc méthodologiquement possible mais discutable.

En conclusion, l'étude 2 mettant en évidence une association entre l'âge, le fardeau de comorbidité et la décision de limitation de traitement, est l'étude dont les résultats sont les plus fiables. Cela est conforté par le fait que, lorsqu'il existe une association significative, la puissance statistique devient un paramètre secondaire et qu'en dehors de faux positif en lien le plus souvent avec de petits échantillons, ce qui n'est pas le cas de l'étude 2, l'association est peu discutable (155). *A contrario*, pour l'étude 1, qui n'a pas trouvé d'association significative entre le facteur étudié et le critère de jugement, on ne peut conclure. En effet, devant un résultat non significatif, il n'est pas possible de conclure à l'absence d'effet. La démonstration de l'absence d'effet demande bien plus qu'une simple différence non significative et se base sur un outil spécifique, l'essai d'équivalence.

Devant la contradiction de nos 2 études, il nous a donc semblé indispensable de confronter nos conclusions avec l'ensemble de la littérature dans le domaine. Pour cela nous avons fait une revue de la littérature avec une méta analyse qui va nous permettre d'aller plus loin dans la discussion.

V.2. Résultats de l'étude 3, revue de la littérature et méta analyse

Trente-six études ont été incluses et analysées dans la revue de la littérature. La population étudiée était soit hospitalisée dans des services de soins intensifs, d'urgences ou d'hémodialyse, soit était à domicile ou en maison de retraite. Dans 24 des 36 études (66.6%), l'âge était associé à la décision de limitation de traitement. Dans 30 des 36 études (83.3%), les comorbidités étaient associées à la décision de limitation de traitement. Plus spécifiquement, pour l'arrêt de dialyse, les résultats sont contradictoires (2 études associées *versus* 2 non associées). Dans le cadre de la limitation de traitement au sens « withholding treatment », 6 études ont retrouvé une association contre 3. Pour finir, à part 2 études en maison de retraite, l'ensemble des études s'intéressant à la décision anticipée de ne pas ressusciter, ont montré une association avec les comorbidités.

La méta analyse confirme l'association entre la décision de limitation de traitement, quel que soit son type, et l'âge (OR=1.06). L'analyse de l'association des comorbidités et de la décision de limitation de traitement a été faite en scindant les comorbidités en types de comorbidité et en fardeau de comorbidité. La décision de limitation de traitement a été associée positivement au cancer (OR = 2.55) et aux pathologies cardiaques (OR=2.02) et négativement aux troubles cognitifs (OR=0.96). Enfin, le fardeau de comorbidité calculé par l'index de Charlson a été associé positivement (OR=1.14) à la décision de limitation de traitement.

V.3 La décision de limitation de traitement et l'âge

L'analyse de la littérature ainsi que la méta analyse semblent confirmer l'association entre l'âge et la décision de limitation de traitement mise en évidence dans l'étude 2. Toutefois, de nombreux éléments doivent nous inciter à la prudence dans nos conclusions.

V.3.1 Des résultats de la revue de la littérature et de la méta analyse discutables

L'association entre l'âge et la décision de limitation de traitement n'était présente dans la revue de la littérature que dans 66,6% des études avec un odd ratio significatif mais de faible amplitude calculé à 1.06. De plus, les résultats de la méta analyse sont discutables de par leur hétérogénéité. Cette dimension qui est le reflet de la validité des résultats, était significative et responsable à hauteur de 96.4% du résultat final. Cette hétérogénéité s'explique en partie par la présence d'études dont les résultats ne peuvent être considérés comme identiques aux autres (160). Deux raisons peuvent conduire cette grande hétérogénéité d'études : les causes statistiques et les causes cliniques (161). L'analyse des causes statistiques est extrêmement délicate à faire en rétrospective du fait en partie du manque de données méthodologiques des différentes études (162). En ce qui concerne les causes cliniques, deux explications peuvent être évoquées dans notre méta analyse pour expliquer l'hétérogénéité: une population hétérogène et une interaction des variables (163-165).

L'analyse du graphique de la méta analyse met en évidence trois études dont les résultats sont en dehors de l'ensemble homogène des études (163-165). Ces études ont comme particularité commune d'avoir, toutes les trois, été faites dans une population spécifique. L'étude de Marrie a comparé des patients hospitalisés pour une pneumopathie ayant eu ou pas une décision de limitation de traitement (163). Jackson E et Cooper Z ont eu la même démarche dans une population de patients hospitalisés respectivement pour un infarctus du myocarde et un traumatisme (164, 165). Les autres études plus homogènes ont inclus une population hospitalisée ou en institution dont la pathologie princeps n'était pas spécifiée.

La variable âge civil est une variable composite sans réelle individualité. En effet, l'âge civil d'un individu ne peut résumer ni son état de santé global, ni son statut social (3, 4). L'avancée en âge est synonyme d'augmentation du nombre de comorbidités, de perte d'autonomie, de modification d'activité et de lieu de vie (13, 61). Le test d'hétérogénéité dans les méta analyses est très sensible aux interactions entre variables (162). Au regard des études incluses dans la méta analyse, les covariables étudiées (comorbidités, lieu de vie, autonomie) étaient liées à la notion d'avancée en âge et donc interagissaient avec cette dernière. La grande hétérogénéité de notre méta analyse pour le facteur âge peut donc en partie être expliquée par ces interactions entre variables.

V.3.2. Des raisons éthiques et méthodologiques confirmant ces résultats controversés

L'analyse de nos deux études originales met en évidence une association entre l'âge, dans une catégorie de la population spécifique, les patients très âgés ayant plus de 85 ans, et la décision de limitation de traitement. La revue de la littérature et la méta analyse confirment ce lien entre l'âge et la décision de limitation de traitement, tout en suggérant une difficulté d'analyse du facteur âge comme variable indépendante.

De nombreuses raisons peuvent expliquer l'association positive entre l'âge et la décision de limitation de traitement. Les personnes âgées ne souhaitent pas être traitées à tout prix, en particulier, elles désirent moins les traitements les plus agressifs au prix d'une survie sans qualité de vie (166). Les patients âgés le plus souvent morbides bénéficient moins que les sujets jeunes des résultats des thérapies les plus agressives (44). Enfin, du fait de la présence de nombreuses comorbidités responsables de décompensations multiples d'organes, la prise en charge de pathologies sévères est complexe (44). Toutefois, la définition éthique de la décision de la limitation de traitement ne met en aucun cas le critère d'âge comme critère valable de décision de limitation de traitement (126). En effet, si l'on s'attache aux critères de bienfaisance, l'âge ne peut être considéré isolément comme suffisant pour déterminer une pratique de limitation de traitement. L'âge est un facteur limitant et arbitraire (4). L'hétérogénéité individuelle des patients âgés, du fait de leurs caractéristiques multiples associant le degré d'autonomie et le statut morbide de l'individu, exclut donc éthiquement un critère d'âge motivant de façon indépendante une décision de limitation de traitement (37). Cet aspect éthique de la décision de limitation de traitement est au final très proche du résultat de nos études mais aussi des éléments bibliographiques cités antérieurement. En effet, la catégorisation de l'âge supérieur à 85, dans l'étude 2, est le signe d'un seuil d'âge à partir duquel le nombre de comorbidités, le niveau de dépendance d'un individu est élevé. De plus, l'analyse de l'hétérogénéité de la méta analyse conforte la notion d'interactions de l'ensemble de ces variables. Enfin, les arguments bibliographiques associant l'âge aux choix thérapeutiques sont toujours motivés par le niveau élevé des comorbidités responsable d'une mauvaise qualité de vie ou/et à d'un mauvais pronostic.

En conclusion, l'âge est associé à la décision de limitation de traitement car il s'agit d'une variable complexe intégrant la notion de comorbidités et donc de vulnérabilité.

V.4. La décision de limitation de traitement et les comorbidités

V.4.1. La décision de limitation de traitement et le fardeau de comorbidité

Peu d'études s'intéressant à la décision de limitation de traitement ont mesuré le fardeau de comorbidité. Lorsque cela a été fait, on constate que plusieurs techniques de mesure ont été utilisées, allant d'échelles de mesures différentes au simple calcul du nombre de comorbidités par individu. À cette hétérogénéité des techniques de mesures s'ajoute également une grande hétérogénéité des plans d'études utilisés. En conséquence, les résultats sont contradictoires d'une étude à l'autre.

La méta analyse que nous avons réalisée a permis de rassembler les études les plus homogènes entre elles et ainsi de dégager des tendances générales sur le lien entre décision de limitation de traitement et le fardeau de comorbidité. Ainsi, trois études ayant utilisé l'index de Charlson comme variable continue ont été analysées dans notre méta analyse (140, 165, 167). L'index de Charlson a été associé positivement (odd ratio à 1,14) avec la décision de limitation de traitement. Toutefois, l'indicateur d'hétérogénéité est significatif avec une puissance seulement de 74,6% et une magnitude de 7,89. L'analyse du graphique met en évidence que l'étude la plus différente des autres est celle de Holtzman (140). Cette étude diffère des deux autres études essentiellement par la population. En effet, l'étude de Holtzman a étudié une population exclusivement âgée vivant en institution, alors que les deux autres s'intéressaient à des individus de tous âges hospitalisés pour traumatisme. Comme dans les analyses antérieures réalisées dans la méta analyse, le constat d'une population non homogène semble donc responsable de la significativité de l'hétérogénéité.

Au regard de la méta analyse et de l'étude 2, ayant mis en évidence une association positive forte entre l'index de Charlson, mesurant le fardeau de comorbidité, et la décision de limitation de traitement, on peut conclure à une association entre ces deux facteurs. Cette conclusion est cohérente au vu des conséquences néfastes des comorbidités sur l'individu. En effet, les comorbidités complexifient les prises en charges médicales, en particulier lors de soins techniques importants (44). Elles modifient le pronostic des traitements (44). Elles augmentent indépendamment de la pathologie index, le risque de mortalité (41). Et enfin, elles sont responsables d'une altération de la qualité de vie des patients (41). Tous ces facteurs

sont en lien avec la nécessité de réfléchir au principe de bienfaisance dicté par l'éthique lors de décision de limitation de traitement chez les patients comorbides.

V.4.2. La décision de limitation de traitement et comorbidités spécifiques

Trois comorbidités ont particulièrement été associées dans l'analyse de la littérature à la décision de limitation de traitement: les pathologies cardiovasculaires, les pathologies cognitives et le cancer.

V.4.1.1. Les pathologies cardiovasculaires et la décision de limitation de traitement

L'étude originale 2 n'a pas mis en évidence d'association entre la décision de limitation de traitement et les pathologies cardiovasculaires. En contradiction, la méta analyse, incluant 3 études, a mis en évidence avec un odd ratio à 2.02 une association entre les pathologies cardiovasculaires et la décision de limitation de traitement (134, 163, 168). Toutefois, l'indice d'hétérogénéité garant de la validité des résultats a été une nouvelle fois significatif avec une responsabilité dans le résultat final calculée à 71.2%. L'analyse du graphique, faite dans le but d'expliquer l'hétérogénéité, permet de regrouper 2 des trois études. Ces 2 études homogènes ont comme particularité d'avoir une population spécifique dont la pathologie index de recours aux soins est connue : une pneumopathie et une insuffisance rénale (163, 168). L'étude isolée, ayant inclus une population non spécifique, semble responsable dans la méta analyse de l'hétérogénéité et donc du défaut possible de validité de l'association entre la décision de limitation de traitement et les pathologies cardiovasculaires. Cette analyse est cohérente avec le résultat non significatif de notre étude 2 dans laquelle la population incluse était non spécifique.

L'association entre la décision de limitation de traitement et les pathologies cardiovasculaires peut être expliquée par une relation forte entre ces pathologies et leurs impacts sur les pathologies princeps. En effet, la défaillance cardiaque est fréquente, lors des pathologies en cascade, en particulier quand le sujet a une comorbidité cardiovasculaire. La réserve fonctionnelle cardiaque peu importante lors de comorbidités cardiaques est responsable lors d'une défaillance d'organe vital, d'une surmortalité importante (110, 169). Le bénéfice d'un traitement agressif dans le cadre de comorbidités cardiovasculaires peut être alors faible.

Le principe de bienfaisance peut donc, dans cette situation spécifique, guider le praticien vers une décision de limitation de traitement.

En conclusion, les pathologies cardiovasculaires sont associées à la limitation de traitement. Toutefois, cette association est d'autant plus probable que la pathologie princeps de recours au soin est responsable d'une possible décompensation cardiovasculaire.

V.4.1.2. Les altérations cognitives et la décision de limitation de traitement

L'étude 2 ne met pas en évidence d'association entre la démence et la décision de limitation de traitement. L'analyse qualitative de la revue de la littérature met en évidence des résultats très controversés (137, 170-172). La méta analyse montre une association négative avec un odd ratio à 0.96 entre les altérations cognitives et la décision de limitation de traitement. Toutefois, la validité de ce résultat est discutable du fait de la significativité de l'hétérogénéité expliquant à la hauteur de 96% la part du résultat.

L'ensemble des études analysées s'intéressant à l'altération cognitive met en évidence des éléments méthodologiques pouvant expliquer ces contradictions et cette hétérogénéité. L'altération cognitive est un facteur multiple. En effet, il regroupe différents états cognitifs comprenant en particulier la démence et la confusion. Or, ces états ne sont pas synonymes d'un même pronostic. En effet, une confusion est un état temporaire aggravant le pronostic vital essentiellement à court terme, alors que la démence est une pathologie chronique dont le pronostic est plus d'ordre fonctionnel et à long terme. De plus, la confusion n'altère pas dans la durée la qualité de vie des patients quand elle est isolée, ce qui n'est pas le cas de la démence. Ces éléments mettent en évidence que la réflexion éthique autour de ces deux entités médicales, la démence et la confusion, lors d'une décision de limitation de traitement, sera différente. Les conclusions de ces réflexions éthiques seront justifiées par des paramètres distincts tels que le pronostic vital, le pronostic fonctionnel et la qualité de vie. Une cohérence des résultats dans nos études est donc difficile avec un facteur évalué si composite. Une évaluation plus restreinte incluant les études s'intéressant exclusivement à des patients ayant une démence aurait pu être faite dans notre méta analyse afin d'avoir un résultat valide. Cette option est régulièrement proposée dans les guides de méta analyse afin d'améliorer l'homogénéité des études (164, 165). Toutefois, cette possibilité se serait confrontée à d'autres problématiques liées à la fois à la variable démence mais aussi à la diversité des populations.

En effet, dans la plupart des études, le stade de la démence n'est pas spécifié. Pourtant, lors d'associations entre la démence et la limitation de traitement, le caractère sévère de la pathologie associée à une altération fonctionnelle importante est retrouvé (173). Ceci est cohérent avec les études qualitatives stipulant que la démence sans gravité, sans altération fonctionnelle, ne peut être éthiquement le seul motif de limitation de traitement (141, 174). La stratification de la démence par stade de sévérité semble donc également indispensable afin de limiter l'hétérogénéité des études. Enfin, dans le cas de notre méta analyse, l'étude de Lo est l'étude entraînant la plus grande hétérogénéité (136). Cette étude est différente des autres essentiellement du fait de la population incluse. En effet, l'étude a été faite en Asie, or la culture de la limitation de traitement, en particulier chez les aînés de ces pays, est très peu développée (136). L'ensemble de ces éléments méthodologiques permet donc d'expliquer les raisons des études contradictoires analysant l'association entre les altérations cognitives et la décision de limitation de traitement.

V.4.1.1. Le cancer et la décision de limitation de traitement

L'étude 2 n'a pas mis en évidence d'association entre le cancer et la décision de limitation de traitement. Comme pour l'altération cognitive, l'analyse qualitative des études s'étant intéressée à l'association de ces deux facteurs est contradictoire (140, 143, 163). De plus, la méta analyse met en évidence une association positive avec un odd ratio à 2,55. Toutefois, comme pour les autres pathologies, le coefficient d'hétérogénéité est significatif avec un pourcentage de résultat en rapport avec cette hétérogénéité, estimé à 85.9%.

Deux études sont responsables de cette hétérogénéité, l'étude de Marrie et l'étude de Holtzman (140, 163). L'étude de Holtzman a des résultats paradoxaux et contradictoires pouvant peut-être pondérer son impact sur l'hétérogénéité de la méta analyse (140). En effet, si la limitation de traitement examinée comme une procédure de « ne pas réanimer », critère de jugement principal de l'étude, n'est pas associée au cancer, ce dernier est associé positivement (odd ratio 1.57) au critère secondaire défini comme « faire des soins moins agressifs ». Cette étude met en évidence un des éléments pouvant porter à discussion d'un point de vue méthodologique mais aussi éthique qui est : la décision anticipée de ne pas réanimer est-elle identique à la décision d'arrêter ou de débiter un traitement actif. La complexité du critère de jugement de la revue de la littérature incluant la décision de ne pas réanimer, l'arrêt et la non mise en place de thérapeutiques actives peuvent alors être une des explications de l'hétérogénéité de la méta

analyse. Toutefois, l'étude en sous groupe réalisée dans la méta analyse s'intéressant uniquement à la décision « de ne pas réanimer » ne confirme pas cette hypothèse. En effet, le coefficient d'hétérogénéité dans ce sous groupe est également significatif pour le cancer. Enfin, d'un point de vue éthique, la distinction des limitations de traitement est très discutée (126). En effet, elle oppose, entre autres, l'omission et l'action qui, d'un point de vue éthique, s'inscrivent en fonction des situations dans le principe de bienfaisance ou de malfaisance (126). Enfin, l'étude de Marrie met en évidence une autre raison pouvant expliquer ces résultats : l'hétérogénéité du terme cancer (123). En effet, la variable cancer dans cette étude est qualifiée d'active alors que dans les autres études le stade ou l'évolution du cancer ne sont pas spécifiés. Or, le cancer est une pathologie devenue chronique aux conséquences variables en fonction de son type, de son grade et en fonction du traitement reçu. Son association avec une décision de limitation de traitement pour un individu peut donc être totalement différente en fonction de chacun de ces critères. Donc, comme pour la démence, l'absence de précision de la pathologie est probablement une cause de contradiction et d'hétérogénéité des résultats.

VI. Conclusions et perspectives

La décision de limitation de traitement est une pratique récente et en essor. Elle se définit comme l'abstention, l'arrêt ou la non augmentation de thérapeutiques, permettant la survie d'un patient. Elle est issue de réflexions éthiques et morales émanant des praticiens exerçant dans les domaines de la santé et de la sociologie. Elle est basée sur les principes de bienfaisance et/ou de non malfaisance. L'émergence ces dernières années de la décision de limitation de traitement est la conséquence, à la fois d'une modification épidémiologique du profil de la santé des populations, mais aussi d'une augmentation des possibilités thérapeutiques. En effet, en un siècle dans le monde, le profil des patients s'est modifié avec l'avènement de nombreux individus de plus en plus comorbides et de plus en plus âgés. En parallèle, la science a fait dans le domaine médical de très nombreux progrès. Toutefois, la grande majorité des innovations a été pensée pour la prise en charge de patients monopathologiques ayant recours aux soins pour un problème aigu. C'est dans ce contexte que les praticiens ont vu arriver dans leurs consultations ou en hospitalisation, et en particulier dans les services d'accueil des urgences, de "nouveaux malades" âgés et polyopathologiques dits vulnérables, dont le bénéfice des thérapeutiques innovantes requises pour la prise en

charge de la pathologie de recours, est apparu inadapté et de ce fait a été remis en cause. En effet, le rapport bénéfices/risques des traitements innovants, au sens de la notion de bienfaisance et non du traiter à tout prix, quitte à ce que le patient "décède guéri" de sa pathologie de recours, dans cette population de patients vulnérables, peut être en faveur d'une décision de limitation de traitement. La constatation de cette nouvelle pratique lourde de conséquences, de plus en plus fréquente, nécessite donc une compréhension de ses mécanismes. Une caractérisation des patients ayant eu une décision de limitation de traitement est ainsi nécessaire pour identifier les éléments qui peuvent conduire le clinicien à prendre ce type de décision. C'est dans ce but que notre travail a étudié les effets de deux facteurs prépondérants dans la modification du profil de santé des patients que sont, les comorbidités et l'âge, dans la décision de limitation de traitement. Nos résultats ont été parfois contradictoires ou discutables pour des raisons essentiellement d'ordre méthodologique. En effet, le caractère composite et complexe de l'ensemble de ces facteurs que sont l'âge, les comorbidités mais aussi la décision de limitation de traitement, a été responsable de nombreuses interactions ou imprécisions de variables altérant les résultats statistiques. Toutefois, même si ces conclusions doivent être pondérées, il semble exister une association entre l'âge, les comorbidités et la décision de limitation de traitement.

De nombreuses perspectives de recherche mais aussi de politique de santé sont possibles à l'issue de ce travail.

- La décision de limitation de traitement, les comorbidités et l'âge sont des facteurs composites intégrant de nombreux éléments. Une homogénéisation de ces facteurs en proposant des études plus ciblées permettrait probablement d'améliorer les résultats. En effet, l'analyse par exemple de l'association entre des comorbidités individuelles précises et stratifiées par degré de sévérité, en particulier la démence ou le cancer, et la décision de limitation de traitement, elle-même décomposée en fonction de ses caractéristiques (ne pas réanimer ou arrêter ou ne pas débiter un traitement), pourrait permettre de préciser les résultats.
- Une réflexion sur l'articulation entre les pathologies princeps, les comorbidités et l'autonomie dans le cadre de la décision de limitation de traitement pourrait être pertinente. En effet, analyser l'association entre un facteur comme le fardeau de multimorbidité intégrant le concept de vulnérabilité de l'individu et la décision de

limitation de traitement permettrait d'obtenir probablement un résultat s'intéressant à une approche plus globale de l'individu.

- D'un point de vue éthique, dans le cadre d'une population vieillissante pouvant être atteinte d'une pathologie cognitive ne permettant pas de participer à la décision de limitation de traitement, élément éthique essentiel dans cette pratique, une réflexion sur une démarche anticipatoire de décision de limitation de traitement devrait être probablement travaillée dans le cadre des politiques de santé publique.
- De même, du fait de patients à l'état de santé complexe, une collaboration étroite avec les différents acteurs de soins, en particulier les médecins généralistes connaissant le patient dans sa situation stable, devrait être formalisée et généralisée afin que lors de décisions de limitation de traitement prises par d'autres acteurs en situation aiguë, l'état global et réel du patient soit connu. La création d'un dossier informatisé pouvant être diffusé, intégrant en particulier pour ces patients vulnérables les marqueurs de fragilité médico-sociaux pourrait être proposée. Au préalable, des outils enseignés et distribués aux médecins généralistes repérant ces facteurs de vulnérabilité permettraient d'aider à leur détection et donc à leur notification.

VII. Références

1. Muller T, Denis B, Valentin C, Teillet, L. Vieillesse humaine : évolution démographique et implications médicales. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2004; 18:171-74.
2. Le Gall JY, Ardaillou R. *Biologie du vieillissement*. 2009; 1-29.
3. Thumerelle JP., Vieillesse et longue vie. In: *Espace, populations, sociétés. Le vieillissement dans le monde*. 2000-3; 1: 363-378.
4. Gauthier H, Gaymu J. le vieillissement démographique. *Gérontologie et société*. 2003/04; 107: 13-31.
5. OMS. Vieillesse et santé : Un document de réflexion. 2001; 1-38.
6. Calot G, Sardon J. Les facteurs du vieillissement démographique. In: *Population*, 54e année. 1999; 509-552.
7. Eggerickx, T. Le vieillissement démographique dans le monde. Historique, mécanismes et tendances. Institut de Démographie, UCL. 2001.
8. Parant A. Le vieillissement démographique. Anti-hasard et défaut de prospective. In: *Espace, populations, sociétés. Le vieillissement dans le monde*. 2000-3; 1: 339-361.
9. Ferrucci L, Giallauria F, Guralnik GM. Epidemiology of aging. *Radiol Clin North Am*. 2008; 46: 643-52.
10. IGAS. *Les enjeux du vieillissement*. 2011.
11. Observatoire régional de la santé des Pays de La Loire: France. *La santé observée dans les Pays de La Loire*. 2002; 16-21.
12. Blanpain N, Chardon O. Projection population à l'horizon 2060. *INSEE première*. 2010; 1: 1320.
13. Le Roux HO. Vieillesse de la population française : enjeux et réflexions autour de la filière gérontologique. in Département de pharmacie. Nantes. 2011; 87.
14. INSEE. Bilan démographique. *Insee première*. 2000; 757.
15. Furner S, Brody J, Jankowski L. Epidemiology and aging, in *geriatric medicine*. Cassel c et al, Editors; 1997; 37-43.
16. Kinsella K and al. Demography of older population in developed countries, in *geriatric medicine*. Evans, J et al Editors. 2000; 9-19.
17. Grundy, E. The epidemiology of aging, in *geriatric medicine and gerontology*. Thallis and Fillit H, Editors. 2003; 4620.
18. Jackson, S. The epidemiology of aging, in *principles of geriatric medicine and gerontology*. W, Hazzard et al Editors. 1998; 203-225.
19. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009; 374: 196-208.
20. Robine J, Mormiche P, Sermet C. Examination of the causes and of the mechanisms of the increase in disability-free life expectancy. *J Aging Health*. 1998; 10: 171-191.
21. Crimmins S, Saito Y. Change in the prevalence of diseases among older american. *Demong Res*. 2000; 3: 9.
22. Kalache A, Keller I. Population ageing in developing countries: demographic aspects, in *geriatric medicine*. Evans, J et al, Editors. 2000; 26-32.
23. Manton KG, Gu X. Changes in the prevalence of chronic disability in the United States black and nonblack population above age 65 from 1982 to 1999. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98: 6354-9.

24. Kalache A. Gender-specific health care in the 21st century: a focus on developing countries. *Aging Male*. 2002; 5: 129-38.
25. Hubert HB, Bloch DA, Oehlert JW, Fries JF. Lifestyle habits and compression of morbidity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002; 57: M347-51.
26. Seeman TE, Guralnik JM, Kaplan GA, Knudson L, Cohen R. The health consequences of multiple morbidity in the elderly. The Alameda County study. *J Aging Health*. 1989; 1: 50-66.
27. Olshansky S. The demography of aging, in *geriatric medicine*. Cassel, c et al, Editors. 1997; 29-36.
28. Bono CM, Einhorn TA. Einhorn, Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength. *Eur Spine J*. 2003; 12 Suppl 2: S90-6.
29. Adler RA, Tran MT, Petkov VI. Performance of the Osteoporosis Self-assessment Screening Tool for osteoporosis in American men. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 723-7.
30. Fenech G, Blacher J. Hypertension artérielle du sujet âgé : comment traiter sans être iatrogène ? *Réalités Cardiologiques*. 2012; 283: 32-37.
31. Brindel P, Hanon O, Dartigues JF, Ritchie K, Lacombe JM, Ducimetière P, Alperovitch A, Tzourio C; 3C Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *J Hypertens*. 2006; 24: 51-8.
32. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1887-98.
33. Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Baldereschi M, Brayne C, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A. Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *Am J Epidemiol*. 2000; 151: 1064-71.
34. Kalaria, R.N. Comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia: implications for treatment. *Neurol Res*. 2003; 25: 661-4.
35. Infocancer. *Epidemiologie du cancer*. ww.Arcagy.org. 2012.
36. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin*. 1999; 49: 8-31.
37. Fried LP, Bandeen-Roche K, Kasper JD, Guralnik JM. Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study. *J Clin Epidemiol*. 1999; 52: 27-37.
38. Speechley M, Tinetti M. Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39: 46-52.
39. Yancik R, Ershler W, Satariano W, Hazzard W, Cohen HJ, Ferrucci L. Report of the national institute on aging task force on comorbidity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007. 62: 275-80.
40. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 221-9.
41. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, van den Bos GA. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol*. 2001;54: 661-74.

42. Diederichs C, Berger K, Bartels DB. The measurement of multiple chronic diseases--a systematic review on existing multimorbidity indices. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Mar; 66:301-11. Epub 2010 Nov 26.
43. van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54: 675-9.
44. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009; 7: p. 357-63.
45. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, Gibson TB, Marder WD, Weiss KB, Blumenthal D. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. *J Gen Intern Med*. 2007; 22 Suppl 3: 391-5.
46. Dictionnaire médical. Larousse, ed. 2006; 1099.
47. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968; 16: 622-6.
48. De Decker L. Le Cumulative illness rating scale. *Ann Gerontol*. 2009; 2:1-3.
49. Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED. Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc*. 1993; 41: 38-41.
50. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43: 130-7.
51. Harboun M, Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001; 49: 287-98.
52. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, Mulsant B, Reynolds CF 3rd. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992; 41: 237-48.
53. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40: 373-83.
54. De Decker L. L'indice de co-morbidité de Charlson. *Ann Gerontol*. 2009; 2: 159-60.
55. Newschaffer CJ, Bush TL, Penberthy LE, Bellantoni M, Helzlsouer K, Diener-West M. Does comorbid disease interact with cancer? An epidemiologic analysis of mortality in a cohort of elderly breast cancer patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998; 53: M372-8.
56. Sarfati D, Hill S, Blakely T, Robson B, Purdie G, Dennett E, Cormack D, Dew K. The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and survival from colon cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2009; 9: 116.
57. Núñez JE, Núñez E, Fácila L, Bertomeu V, Llàcer A, Bodí V, Sanchis J, Sanjuán R, Blasco ML, Consuegra L, Martínez A, Chorro FJ. Prognostic value of Charlson comorbidity index at 30 days and 1 year after acute myocardial infarction]. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57: 842-9.
58. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994; 47: 1245-51.
59. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*. 1974; 27: 387-404.

60. Greenfield S, Sullivan L, Dukes KA, Silliman R, D'Agostino R, Kaplan SH. Development and testing of a new measure of case mix for use in office practice. *Med Care.* 1995; 33: 47-55.
61. Extermann, M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer.* 2000; 36: 453-71.
62. Rozzini R, Frisoni GB, Ferrucci L, Barbisoni P, Sabatini T, Ranieri P, Guralnik JM, Trabucchi M. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity. *Age Ageing.* 2002; 31: 277-85.
63. Rozzini R, Sabatini T, Barbisoni P, Trabucchi M. How to measure comorbidity in elderly persons. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57: 321-2.
64. Zekry D, Valle BH, Michel JP, Esposito F, Gold G, Krause KH, Herrmann FR. Prospective comparison of six co-morbidity indices as predictors of 5 years post hospital discharge survival in the elderly. *Rejuvenation Res.* 2010; 13: 675-82.
65. Zekry D, Loures Valle BH, Lardi C, Graf C, Michel JP, Gold G, Krause KH, Herrmann FR. Geriatrics index of comorbidity was the most accurate predictor of death in geriatric hospital among six comorbidity scores. *J Clin Epidemiol.* 2010; 63: 1036-44.
66. Guralnik, J.M. Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Ann Epidemiol.* 1996; 6: 376-80.
67. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51: 367-75.
68. Diederichs CP, Wellmann J, Bartels DB, Ellert U, Hoffmann W, Berger K. How to weight chronic diseases in multimorbidity indices? Development of a new method on the basis of individual data from five population-based studies. *J Clin Epidemiol.* 2012; 65: 679-85.
69. Guralnik JM, Kritchevsky SB. Translating research to promote healthy aging: the complementary role of longitudinal studies and clinical trials. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58 : 37-42.
70. Alexander NB. Gait disorders in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1996; 44: 434-51.
71. Beauchet O, Berrut G. Gait and dual-task: definition, interest, and perspectives in the elderly. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2006; 4: 215-25.
72. Bloem BR, Steijns JA, Smits-Engelsman BC. An update on falls. *Curr Opin Neurol.* 2003; 16: 15-26.
73. Bath PA, Pendleton N, Morgan K, Clague JE, Horan MA, Lucas SB. New approach to risk determination: development of risk profile for new falls among community-dwelling older people by use of a Genetic Algorithm Neural Network (GANN). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000; 55:17-21.
74. Tinetti ME, Mendes de Leon CF, Doucette JT, Baker DI. Fear of falling and fall-related efficacy in relationship to functioning among community-living elders. *J Gerontol.* 1994; 49: 140-7.
75. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1988; 319:1701-7.
76. Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med.* 2003; 348: 42-9.
77. Kallin K, Jensen J, Olsson LL, Nyberg L, Gustafson Y. Why the elderly fall in residential care facilities, and suggested remedies. *J Fam Pract.* 2004; 53: 41-52.
78. INSEE. Projection de la population à l'horizon 2050. I. première, Editor. 2001.
79. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF; PAQUID. Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged

- 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. *Rev Neurol (Paris)*. 2003; 159: 405-11.
80. Rimmer E, Wojciechowska M, Stave C, Sganga A, O'Connell B. Implications of the Facing Dementia Survey for the general population, patients and caregivers across Europe. *Int J Clin Pract*. 2005; 1446: 17-24.
 81. Villars H, Oustric S, Andrieu S, Baeyens JP, Bernabei R, Brodaty H, Brummel-Smith K, Celafu C, Chappell N, Fitten J, Frisoni G, Froelich L, Guerin O, Gold G, Holmerova I, Iliffe S, Lukas A, Melis R, Morley JE, Nies H, Nourhashemi F, Petermans J, Ribera Casado J, Rubenstein L, Salva A, Sieber C, Sinclair A, Schindler R, Stephan E, Wong RY, Vellas B. The primary care physician and Alzheimer's disease: an international position paper. *J Nutr Health Aging*. 2010; 14: 110-20.
 82. Brodaty H, Mittelman M, Gibson L, Seeher K, Burns A. The effects of counseling spouse caregivers of people with Alzheimer disease taking donepezil and of country of residence on rates of admission to nursing homes and mortality. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009; 17: 734-43.
 83. Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Commenges D, Barberger-Gateau P, Auriacombe S, Rigal B, Bedry R, Alperovitch A, et al. The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results. *Rev Neurol (Paris)*. 1991; 147: 225-30.
 84. Nourhashemi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, Giraudeau B, Cantet C, Coley N, Vellas B; PLASA Group. Effectiveness of a specific care plan in patients with Alzheimer's disease: cluster randomised trial (PLASA study). *BMJ*. 2010; 340:2466.
 85. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D, Ducimetière P. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 310-6.
 86. Larrieu S, Letenneur L, Berr C, Dartigues JF, Ritchie K, Alperovitch A, Tavernier B, Barberger-Gateau P. Sociodemographic differences in dietary habits in a population-based sample of elderly subjects: the 3C study. *J Nutr Health Aging*. 2004; 8: 497-502.
 87. Alperovitch A, Amouyel P, Dartigues JF, Ducimetière P, Mazoyer B, Ritchie K, Tzourio C. Epidemiological studies on aging in France: from the PAQUID study to the Three-City study. *C R Biol*. 2002; 325: 665-72.
 88. Cortes F, Nourhashémi F, Guérin O, Cantet C, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Ousset PJ, Vellas B; REAL-FR Group. Prognosis of Alzheimer's disease today: a two-year prospective study in 686 patients from the REAL-FR Study. *Alzheimers Dement*. 2008; 4: 22-9.
 89. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, McDowell I. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. 1997; 349: 1793-6.
 90. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56: 1133-42.
 91. Artaz MA, Boddart J, Hériché-Taillandier E, Dieudonné B, Verny M; le groupe REAL.FR. Medical comorbidity in Alzheimer's disease: baseline characteristics of the REAL.FR Cohort. *Rev Med Interne*. 2006; 27: 91-7.

92. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinié F, Danzon A, Bara S, Bouvier AM, Trétarre B, Binder-Foucard F, Colonna M, Daubisse L, Hédelin G, Launoy G, Le Stang N, Maynadié M, Monnereau A, Troussard X, Faivre J, Collignon A, Janoray I, Arveux P, Buemi A, Raverdy N, Schvartz C, Bovet M, Chérié-Challine L, Estève J, Remontet L, Velten M. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008; 56: 159-75.
93. Berger NA, Savvides P, Koroukian SM, Kahana EF, Deimling GT, Rose JH, Bowman KF, Miller RH. Cancer in the elderly. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2006; 117: 147-55.
94. Pignon T, Rafaramino F, Scalliet P. Cancer and the elderly. Management. Decision aspects. *Rev Med Interne*. 2000; 21: 765-76.
95. Terret C, Castel-Kremer E, Albrand G, Droz JP. Effects of comorbidity on screening and early diagnosis of cancer in elderly people. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 80-7.
96. Vaeth PA, Satariano WA, Ragland DR. Limiting comorbid conditions and breast cancer stage at diagnosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000; 55: 93-600.
97. Nelson JS. Alzheimer pathology in elderly patients with glioblastoma multiforme. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126: 515-7.
98. Burke WJ, McLaughlin JR, Chung HD, Gillespie KN, Grossberg GT, Luque FA, Zimmerman J. Occurrence of cancer in Alzheimer and elderly control patients: an epidemiologic necropsy study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1994; 8: 22-8.
99. Roe CM, Behrens MI, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Alzheimer disease and cancer. *Neurology*. 2005; 64: 895-8.
100. Roe CM, Fitzpatrick AL, Xiong C, Sieh W, Kuller L, Miller JP, Williams MM, Kopan R, Behrens MI, Morris JC. Cancer linked to Alzheimer disease but not vascular dementia. *Neurology*. 2010; 74: 106-12.
101. Raji MA, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Effect of a dementia diagnosis on survival of older patients after a diagnosis of breast, colon, or prostate cancer: implications for cancer care. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 2033-40.
102. Gupta SK, Lamont EB. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 1681-7.
103. Koroukian SM, Xu F, Beaird H, Diaz M, Murray P, Rose JH. Complexity of care needs and unstaged cancer in elders: a population-based study. *Cancer Detect Prev*. 2007; 31: 199-206.
104. Baillargeon J, Kuo YF, Lin YL, Raji MA, Singh A, Goodwin JS. Effect of mental disorders on diagnosis, treatment, and survival of older adults with colon cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59: 1268-73.
105. Frayne SM, Halanych JH, Miller DR, Wang F, Lin H, Pogach L, Sharkansky EJ, Keane TM, Skinner KM, Rosen CS, Berlowitz DR. Disparities in diabetes care: impact of mental illness. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2631-8.
106. Gorin SS, Heck JE, Albert S, Hershman D. Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:1897-904.
107. Hurria, A., H.J. Cohen, and M. Extermann, Geriatric Oncology Research in the Cooperative Groups: A Report of a SIOG Special Meeting. *J Geriatr Oncol*. 1: 40-44.
108. Extermann, M. Paclitaxel pharmacokinetics, threshold models, and dosing strategies. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2804-5.

109. Chaïbi P, Magné N, Breton S, Chebib A, Watson S, Duron JJ, Hannoun L, Lefranc JP, Piette F, Menegaux F, Spano JP. Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 79: 302-7.
110. Lye M, Donnellan C. Heart disease in the elderly. *Heart*. 2000; 84: 560-6.
111. Gruenberg EM. The failures of success. *Milbank Memorial Fund Quarterly / Health Society*. 1977; 55: 3-24.
112. Kramer, M. The rising pandemic of mental disorders and associated chronic diseases and disabilities. *ACTA Paediatrica Scandinavica Supplement*. 1980; 62: 382-397.
113. Fries, J.F. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *The New England Journal of Medicine*. 1980; 303: 130-135.
114. Manton, K.G. Changing concepts of morbidity and mortality in the elderly population. *Milbank Memorial Fund Quarterly / Health and Society*. 1982; 60:183-244.
115. Bourbeau, R. Revue de la littérature sur l'évolution future de l'espérance de vie et de l'espérance de vie en santé, in SEDAP Research. 2011; Université de Montréal: Canada : 109.
116. Samaras N, Chevalley T, Samaras D, Gold G. Older patients in the emergency department: a review. *Ann Emerg Med*; 2010; 56: 261-9.
117. Aminzadeh F, Dalziel WD. Older adults in the emergency department: a systematic review of patterns of use, adverse outcomes, and effectiveness of interventions. *Ann Emerg Med*. 2002; 39: 238-47.
118. Beynon T, Gomes B, Murtagh FE, Glucksman E, Parfitt A, Burman R, Edmonds P, Carey I, Keep J, Higginson IJ. How common are palliative care needs among older people who die in the emergency department? *Emerg Med J*. 2010; 28: 491-5.
119. X^{ème} conférence de consensus. prise en charge de la personne âgée de plus de 75 ans aux urgences. Société Francophone de médecine d'Urgence: Strasbourg. 2003.
120. Le Conte P, Riochet D, Batard E, Volteau C, Giraudeau B, Arnaudet I, Labastire L, Levraut J, Thys F, Lauque D, Piva C, Schmidt J, Trewick D, Potel G. Death in emergency departments: a multicenter cross-sectional survey with analysis of withholding and withdrawing life support. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 765-72.
121. Sandberg O, Gustafson Y, Brännström B, Bucht G. Clinical profile of delirium in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 1999; 47: 1300-6.
122. McCusker J, Bellavance F, Cardin S, Trépanier S. Screening for geriatric problems in the emergency department: reliability and validity. Identification of Seniors at Risk (ISAR) Steering Committee. *Acad Emerg Med*. 1998; 5: 883-93.
123. Pochard F, Grassin M. Procédures et critères des décisions d'abstention et d'arrêt thérapeutiques en réanimation. *Inserm.fr*.1999.
124. Prendergast TJ, Claessens MT, Luce JM. A national survey of end-of-life care for critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1163-7.
125. Limitation ou arrêt de traitements pour un patient : en pratique, que dit la loi du 22 avril 2005. 2011. www.santé.gouv.fr: Paris.
126. Grobuis, S. Bases de réflexion pour la limitation et l'arrêt des traitements en réanimation chez l'adulte. *Reanim Urgences*. 2000; 9: 11-25.
127. Schimmer C, Gorski A, Özkur M, Sommer SP, Hamouda K, Hain J, Aleksic I, Leyh R. Policies of withholding and withdrawal of life-sustaining treatment in critically ill patients on cardiac intensive care units in Germany: a national survey. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012; 14: 294-9.

128. Fried TR, Stein MD, O'Sullivan PS, Brock DW, Novack DH. Limits of patient autonomy. Physician attitudes and practices regarding life-sustaining treatments and euthanasia. *Arch Intern Med.* 1993; 153: 722-8.
129. Schneiderman LJ. Defining Medical Futility and Improving Medical Care. *J Bioeth Inq.* 2011; 8: 123-131.
130. De Riemaeker XL. Déontologie et discipline, in *Statut et déontologie du magistrat. la Charte.* 2000: 303.
131. Ferrand E, Robert R, Ingrand P, Lemaire F; French LATAREA Group. Withholding and withdrawal of life support in intensive-care units in France: a prospective survey. French LATAREA Group. *Lancet.* 2001. 357: 9-14.
132. Esthphan, G. Collégialité et législation face à la pratique dans les décisions de limitation et d'arrêt des thérapeutiques actives en réanimation onco-hématologique. 2008; Paris Descartes: 65.
133. Halvorsen K, Slettebø A, Nortvedt P, Pedersen R, Kirkevold M, Nordhaug M, Brinchmann BS. Priority dilemmas in dialysis: the impact of old age. *J Med Ethics.* 2008; 34: 585-9.
134. Damghi N, Belayachi J, Aggoug B, Dendane T, Abidi K, Madani N, Zekraoui A, Belabes AB, Zeggwagh AA, Abouqal R. Withholding and withdrawing life-sustaining therapy in a Moroccan Emergency Department: an observational study. *BMC Emerg Med.* 2011; 11: 12.
135. Schwartz DA, Reilly P. The choice not to be resuscitated. *J Am Geriatr Soc.* 1986; 34: 807-11.
136. Lo YT, Wang JJ, Liu LF, Wang CN. Prevalence and related factors of do-not-resuscitate directives among nursing home residents in Taiwan. *J Am Med Dir Assoc.* 2010; 11: 436-42.
137. Messinger-Rapport BJ, Kamel HK. Predictors of do not resuscitate orders in the nursing home. *J Am Med Dir Assoc.* 2005; 6: 18-21.
138. Wrenn K, Brody SL. Do-not-resuscitate orders in the emergency department. *Am J Med.* 1992; 92: 129-33.
139. Jonsson PV, McNamee M, Campion EW. The 'Do not resuscitate' order. A profile of its changing use. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 2373-5.
140. Holtzman J, Pheley AM, Lurie N. Changes in orders limiting care and the use of less aggressive care in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc.* 1994; 42: 275-9.
141. Clement R, Chevalet P, Rodat O, Ould-Aoudia V, Berger M. Withholding or withdrawing dialysis in the elderly: the perspective of a western region of France. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 2446-52.
142. Leggat JE Jr, Bloembergen WE, Levine G, Hulbert-Shearon TE, Port FK. An analysis of risk factors for withdrawal from dialysis before death. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8: 1755-63.
143. Wenger NS, Lynn J, Oye RK, Liu H, Teno JM, Phillips RS, Desbiens NA, Sehgal A, Kussin P, Taub H, Harrell F, Knaus W. Withholding versus withdrawing life-sustaining treatment: patient factors and documentation associated with dialysis decisions. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48: 75-83.
144. Mailloux LU, Bellucci AG, Napolitano B, Mossey RT, Wilkes BM, Bluestone PA. Death by withdrawal from dialysis: a 20-year clinical experience. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 3: 1631-7.
145. Wunsch H, Harrison DA, Harvey S, Rowan K. End-of-life decisions: a cohort study of the withdrawal of all active treatment in intensive care units in the United Kingdom. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 823-31.

146. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology*. 1999; 10: 37-48.
147. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62: 34.
148. Fried TR, Gillick MR. Medical decision-making in the last six months of life: choices about limitation of care. *J Am Geriatr Soc*. 1994; 42: 303-7.
149. Jayes RL, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Knaus WA. Do-not-resuscitate orders in intensive care units. Current practices and recent changes. *JAMA*. 1993; 270:2213-7.
150. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002; 21: 1539-58.
151. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*. 1970; 10: 20-30.
152. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981; 9: 591-7.
153. Abramson JH. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol Perspect Innov*. 2011; 8: 1.
154. Champely S, Verdot C. Que signifie la significativité statistique? L'apport de la taille d'effet et de la puissance statistique. *Staps*. 2007; 77: 49-61.
155. Puissance et calcul du nombre de sujets nécessaires - Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale. Univ-Lyon. www.spc.univ-lyon1.fr.
156. Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. *Lancet*. 2005; 365: 1348-53.
157. Variables et organisation d'une recherche superieur.deboeck.com
158. Maxwell SE, Delaney and HD. Bivariate median splits and spurious statistical significance. *Psychological Bulletin*. 1993; 113: 181-190.
159. Librero J, Peiro S, Ordinana R. Chronic comorbidity and outcomes of hospital care: length of stay, mortality, and readmission at 30 and 365 days. *J Clin Epidemiol*. 1999; 52: 171-9.
160. Scheen AJ. Comment j'explore ... Les secrets d'une méta-analyse. *Rev Med Liege*. 2003; 58: 41-46.
161. Bossard N, Landais P, Thalabard J-C. Réflexion sur les méthodes. *Revue : La démarche méta-analytique. Médecine thérapeutique*. 1998; 4: 626-31.
162. Chevalier P. Heterogeneité dans les synthèses méthodiques et meta analyse. *Minerva*. 2007; 6: 160-1.
163. Marrie TJ, Fine MJ, Kapoor WN, Coley CM, Singer DE, Obrosky DS. Community-acquired pneumonia and do not resuscitate orders. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50: 290-9.
164. Jackson EA, Yarzebski JL, Goldberg RJ, Wheeler B, Gurwitz JH, Lessard DM, Bedell SE, Gore JM. Do-not-resuscitate orders in patients hospitalized with acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack Study. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 776-83.
165. Cooper Z, Rivara FP, Wang J, MacKenzie EJ, Jurkovich GJ. Withdrawal of life-sustaining therapy in injured patients: variations between trauma centers and nontrauma centers. *J Trauma*. 2009; 66: 1327-35.
166. Hamel MB, Lynn J, Teno JM, Covinsky KE, Wu AW, Galanos A, Desbiens NA, Phillips RS. Age-related differences in care preferences, treatment decisions, and

- clinical outcomes of seriously ill hospitalized adults: lessons from SUPPORT. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48: 176-82.
167. Nathens AB, Rivara FP, Wang J, Mackenzie EJ, Jurkovich GJ. Variation in the rates of do not resuscitate orders after major trauma and the impact of intensive care unit environment. *J Trauma.* 2008; 64: 81-8.
 168. Chen JL, Sosnov J, Lessard D, Yarzebski J, Gore J, Goldberg R. Use of do-not-resuscitate orders in patients with kidney disease hospitalized with acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 83-90.
 169. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56: 146-56.
 170. Bedell SE, Pelle D, Maher PL, Cleary PD. Do-not-resuscitate orders for critically ill patients in the hospital. How are they used and what is their impact? *Jama.* 1986; 256: 233-7.
 171. Ghush HF, Teasdale TA, Boyer K. Characteristics of patients receiving or foregoing resuscitation at the time of cardiopulmonary arrest. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45: 1118-22.
 172. Bacchetta MD, Eachempati SR, Fins JJ, Hydo L, Barie PS. Factors influencing DNR decision-making in a surgical ICU. *J Am Coll Surg.* 2006; 202: 995-1000.
 173. Mark DH, Bahr J, Duthie EH, Tresch DD. Characteristics of residents with do-not-resuscitate orders in nursing homes. *Arch Fam Med.* 1995; 4: 463-7.
 174. Stillman AE, Braitman LE, Grant RJ. Are critically ill older patients treated differently than similarly ill younger patients? *West J Med.* 1998; 169: 162-5.

VIII. Annexes

Annexe 1 : Le CIRS

	Code item	Score sévérité				
		0	1	2	3	4
Cardiaque	A					
Hypertension artérielle	B					
Vasculaire	C					
Appareil respiratoire (sous le larynx)	D					
Tête et cou (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx)	E					
Appareil digestif supérieur (œsophage, estomac, duodénum, voies bilio-hépatiques)	F					
Appareil digestif inférieur (intestin, hernies)	G					
Hépatique	H					
Rénale	I					
Appareil uro-génital (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital)	J					
Dermatologique et ostéo-articulaire (muscles, os peau)	K					
Neurologique (cerveau, moelle épinière, nerfs, hors démence)	L					
Endocrino-métabolique (diabète, infections diffuses, intoxications)	M					
Psychiatrique/comportemental (démence, dépression, anxiété, agitation, psychose)	N					
SCORE TOTAL (/56)						
Cotation items :						
0= Pas d'anomalies de l'organe et/ou de l'appareil,						
1= L'anomalie ne retentit pas sur l'activité normale; traitement pas nécessaire; pronostic bon						
2= L'anomalie retentit sur l'activité normale; traitement nécessaire; pronostic bon						
3= L'anomalie retentit sur l'activité normale; traitement rapide nécessaire; pronostic engagé						
4= L'anomalie met en jeu le pronostic vital; un traitement nécessaire en urgence						

Annexe 2 : Le CIRS-G

	Score sévérité				
	0	1	2	3	4
Cœur					
Vasculaire					
Hématopoïétique					
Respiratoire					
Ophtalmologique / ORL					
Gastro-intestinal supérieur					
Gastro-intestinal inférieur					
Hépatique					
Rénal					
Génito-urinaire					
Musculo-squelettique / Tégument					
Neurologique					
Endocrinologique / Métabolique et sein					
Psychiatrique					
<p>SCORE TOTAL (/56)</p> <p>Cotation items :</p> <p>0= Aucun problème</p> <p>1= Problème actuel léger ou problème antérieur significatif</p> <p>2= Incapacité ou morbidité modérée / nécessité d'un traitement de première intention</p> <p>3= Problème sévère / incapacité permanente significative / problèmes chroniques « non contrôlés »</p> <p>4= Problème extrêmement sévère / nécessité d'un traitement immédiat / insuffisance organique terminale / altération fonctionnelle sévère</p>					

Annexe 3 : Index de Charlson

Pondération ^a	Maladie présentée
1	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
	Accident vasculaire cérébral
	Démence
	Maladie pulmonaire chronique
	« Connectivite »
	Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale
	Diabète
2	Hémiplégie (vasculaire et autres)
	Insuffisance rénale modérée à terminale (créat > 30 mg/L)
	Diabète compliqué
	Tumeur solide
	Leucémie
	Lymphome

Pondération ^a	Maladie présentée
3	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
6	Tumeur solide métastatique
	Maladie à VIH (avec ou sans sida)

Pondération à l'âge de l'index de Charlson

50-59	= 1
60-69	= 2
70-79	= 3
80-89	= 4
90-99	= 5

Annexe 4 : Indice de Kaplan-Feinstein

Pathologies	Score			
	0	1	2	3
Hypertension artérielle	0	1	2	3
Cardiaque	0	1	2	3
Cérébrale ou psychique	0	1	2	3
Respiratoire	0	1	2	3
Rénale	0	1	2	3
Hépatique	0	1	2	3
Gastro-intestinale	0	1	2	3
Vasculaire périphérique	0	1	2	3
Pathologie maligne	0	1	2	3
Appareil locomoteur	0	1	2	3
Alcoolisme	0	1	2	3
Divers	0	1	2	3

Score : / 3

Correspondance des scores :

- 0 = absence de problème
- 1 = décompensation légère et non chronique
- 2 = décompensation significative
- 3 = décompensation sévère.

Le score final, de 0 à 3, correspond à la note la plus élevée attribuée à une pathologie, ou est de 3, si deux pathologies ou plus, ont eu une note de 2.

Annexe 5 : Index of coexistent diseases ICED

Niveau de sévérité	IDS	IPI
0	Absence	Pas de déficit
1	Peu symptomatique	Déficit léger à modéré
2	Symptomatique contrôlée par traitement	Déficit sévère
3	Symptomatique malgré le traitement	

ICED								
IDS					IPI			
Co-morbidités	Score				fonctions	Score		
Maladie coronarienne	0	1	2	3	Circulation	0	1	2
Insuffisance cardiaque	0	1	2	3	Respiration	0	1	2
Arythmies	0	1	2	3	Atteinte neurologique	0	1	2
Autres atteintes cardiaques	0	1	2	3	Statut mental	0	1	2
HTA	0	1	2	3	Elimination urinaire	0	1	2
AVC/AIT	0	1	2	3	Elimination digestive	0	1	2
Artérite	0	1	2	3	Alimentation	0	1	2
Diabète	0	1	2	3	Déambulation	0	1	2
Atteinte respiratoire	0	1	2	3	Vision	0	1	2
Cancer	0	1	2	3	Audition	0	1	2
Hépatopathies	0	1	2	3	Communication orale	0	1	2
Arthrites	0	1	2	3				
Pathologie digestive	0	1	2	3				

Score IDS : / 3 (correspond au score IDS le plus élevé dans le tableau).

Score IPI : / 2 (correspond au score IPI le plus élevé dans le tableau).

Score IPI



Score

IDS

	0	1	2
0	00000000000000000000	00000000000000000000	00000000000000000000
1	00000000000000000000	00000000000000000000	00000000000000000000
2	00000000000000000000	00000000000000000000	00000000000000000000
3	00000000000000000000	00000000000000000000	00000000000000000000

Score ICED : 0 1 2 3

Annexe 6 : Geriatric Index of Comorbidity

Pathologies	Score				
	0	1	2	3	4
Cardiopathie organique	0	1	2	3	4
Cardiopathie ischémique	0	1	2	3	4
Hypertension	0	1	2	3	4
AVC	0	1	2	3	4
Pathologie vasculaire périphérique	0	1	2	3	4
Diabète sucré	0	1	2	3	4
Anémie	0	1	2	3	4
Pathologie gastro intestinale	0	1	2	3	4
Pathologie hépato-biliaires	0	1	2	3	4
Pathologie rénale	0	1	2	3	4
Pathologie respiratoire	0	1	2	3	4
Parkinsonisme	0	1	2	3	4
Pathologie neurologiques non vasculaires	0	1	2	3	4
Troubles musculo-squelettiques	0	1	2	3	4
Tumeur maligne	0	1	2	3	4

Correspondance des scores :

- 0 = absence de maladie
- 1 = maladie asymptomatique

- 2 = maladie symptomatique nécessitant une médication, mais sous contrôle satisfaisant.
- 3 = maladie symptomatique non contrôlée par un traitement.
- 4 = vie en danger et/ou forme la plus grave de la maladie

4 classes de patients possibles :

Classe 1 : une ou plusieurs conditions a/ont un score de sévérité inférieur ou égal à 1.

Classe 2 : une ou plusieurs conditions a/ont un score de sévérité égal à 2

Classe 3 : lorsqu'une SEULE condition a un score de sévérité égal à 3, toutes les autres doivent avoir un score de sévérité inférieur ou égal à 2, sinon classe 4.

Classe 4 : Lorsque deux conditions ou plus ont un score de sévérité égal à 3, ou lorsque une condition a un score de sévérité de 4.

Limitation de traitement, comorbidités et personnes âgées

La population mondiale, et en particulier celle des pays industrialisés, vieillit. Les individus sont donc de plus en plus âgés mais aussi de plus en plus comorbides. En effet, le vieillissement de l'individu est caractérisé par l'augmentation du nombre de comorbidités définies comme les entités médicales aiguës ou chroniques coexistant durant la prise en charge d'un patient ayant une pathologie index déterminée. Dans un contexte où les thérapeutiques innovantes se développent, les praticiens ont constaté qu'il était nécessaire de réfléchir éthiquement aux bénéfices, pour ces patients âgés comorbides et souvent vulnérables, apportés par ces traitements. La décision de limitation de traitement définie par l'arrêt, la non augmentation ou la non introduction de thérapeutiques nécessaires à la survie d'un individu, est une des conséquences de ces réflexions. Dans l'objectif d'une compréhension des caractéristiques, en particulier en lien avec l'âge et les comorbidités, des individus ayant eu une limitation de traitement, nous avons fait deux études observationnelles originales ainsi qu'une revue de la littérature et une méta analyse. Les résultats ont mis en évidence une association entre l'âge, les comorbidités et la décision de limitation de traitement. Toutefois, le caractère composite de l'ensemble de ces facteurs, responsable de résultats contradictoires, doit imposer la vigilance et la pondération dans nos conclusions. De nombreux travaux à la fois dans le domaine de la recherche mais aussi dans le domaine des pratiques sont donc encore nécessaires pour préciser cette problématique.

Mots clés : limitation de traitement, comorbidités, personnes âgées

World population and in particular the industrialized countries aged. Individuals are increasingly older and more comorbidities. Indeed, the aging of the individual is characterized by the increased number of comorbidities defined as acute or chronic medical entities coexisting in the care of a patient with a disease index determined. In this context where innovative therapeutic were used, practitioners have found it necessary to think ethically profit of these treatments for vulnerability older patients. The treatment-limiting decisions defined to no start, increase, or continue life-supporting interventions is a consequence of these discussions. With the aim of understanding the particular characteristics related to age and comorbidities of individuals who have had a treatment-limiting decisions, we did two original observational studies and review and meta-analysis. The results showed an association between age, comorbidities and the treatment-limiting decisions. However, the composite nature of all these factors, responsible for conflicting results and questionable, should require alertness in our conclusions. Many studies both in research and in practices still needed to clarify this issue.

Key words : treatment-limiting decision, comorbidities, older patients