

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-95

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'Etudes Spécialisées d' Hématologie Clinique Option Maladies du Sang

par

Charles BESCOND

né le 16/11/1988 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 17/09/2018

Myélome du sujet âgé en situation de vie réelle, étude rétrospective multicentrique de 1990 à 2016

Président : Monsieur le Professeur Philippe MOREAU

Directeur de thèse : Professeur Philippe MOREAU

Remerciements

Merci à mon directeur de thèse, Mr Le Pr MOREAU, pour m'avoir confié ce travail sur une thématique si porteuse de progrès, de recherche et de réflexion en pratique quotidienne. Merci pour son expérience, sa disponibilité, son enseignement au long de ces années et m'avoir transmis l'intérêt pour les pathologies du plasmocyte.

Merci à mes co-internes (et amis) d'hématologie et de médecine interne pour leur présence au cours de ces cinq années d'internat.

Merci à mes parents pour leur soutien et leur patience à lire et relire mes travaux, pour m'avoir écouté des heures durant sur des sujets parfois obscurs et souvent graves.

Merci aux équipes des services d'Hématologie, de Médecine interne, de Maladies Infectieuses et du Laboratoire d'Hématologie, tant médecins, pharmaciens que paramédicaux, qui m'ont soutenu, encadré et formé au cours de ces années.

Merci au Dr MAISONNEUVE, Dr TIAB, Dr MORINEAU et Dr VILLEMAGNE, du CHD de VENDEE pour leur humanité et m'avoir transmis cette vision de la médecine.

Merci à Clémence pour sa patience et nos soirées hors du temps.

Merci à l'équipe du CHU d'ANGERS, grâce à qui une nouvelle page commence pour l'avenir, pour le moment vierge mais qui bientôt sera pleine de nouvelles histoires et aventures.

Sans vous tous je ne serai pas rendu si loin. J'ai commencé comme simple étudiant, puis comme interne et maintenant Médecin. Au plaisir de tous vous revoir et vous montrer l'humain (et le docteur) que vous avez forgé.

SOMMAIRE

<u>1. Liste des abréviations</u>	p7
<u>2. Liste des figures</u>	p8
<u>3. Liste des tableaux</u>	p9
<u>4. Introduction</u>	p10
<u>5. Définitions</u>	p12
<u>5.1. Caractérisation de la pathologie plasmocytaire</u>	p12
<u>5.2. Définitions de la réponse au traitement instauré</u>	p14
<u>6. Matériels et méthodes</u>	p16
<u>6.1. Définition de la population étudiée</u>	p16
<u>6.2. Recensement des cas</u>	p17
<u>6.3. Variables étudiées</u>	p17
6.3.1 Variables lors du diagnostic de la pathologie myélomateuse	p17
6.3.2 Variables lors des traitements	p18
6.3.3 Variables en fin de prise en charge	p18
<u>6.4. Recueil des données</u>	p19
<u>6.5. Analyses statistiques</u>	p19

<u>7. Résultats</u>	p20
<u>7.1. Population de l'analyse</u>	p20
<u>7.2. Caractéristiques des patients</u>	p21
<u>7.3. Survie globale</u>	p26
<u>7.4. Survie sans progression</u>	p31
<u>7.5. Analyse univariée</u>	p36
7.5.1. OS	p36
7.5.2. PFS	p38
<u>7.6. Analyse multivariée</u>	p41
7.6.1. OS	p41
7.6.2. PFS	p42
<u>7.7. Analyse de toxicité</u>	p43
7.7.1. Toxicité hématologique	p44
7.7.2. Toxicité infectieuse	p46
7.7.3. Toxicité neurologique	p49
7.7.4. Toxicité thrombotique	p51
<u>7.8. Nombre d'hospitalisations sous traitement</u>	p52

<u>7.9. Types de traitements reçus</u>	p55
<u>7.10. Réduction de dose</u>	p61
<u>7.11. Analyse de la rechute</u>	p63
<u>8. Discussion</u>	p64
<u>9. Conclusion</u>	p79
<u>10. Annexes</u>	p80
<u>11. Bibliographie</u>	p84

1. Liste des abréviations

KRD : Kyprolis Revlimid Dexaméthasone

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

MPT : Melphalan Prednisone Thalidomide

MPV : Melphalan Prednisone Velcade

OS : Overall Survival/ Survie Globale

PFS : Progression Free Survival / Survie Sans Progression

RC : Rémission Complète

RCS : Rémission Complète Stringente

RevDex : Revlimid Dexaméthasone

RP : Rémission Partielle

2. Liste des figures :

Figure 1 : Flow chart de l'étude

Figure 2 : Survie globale (population complète)

Figure 3 : Survie globale (population de 1991 à 2000)

Figure 4 : Survie globale (population de 2001 à 2010)

Figure 5 : Survie globale (population après 2011)

Figure 6 : Comparaison de la survie globale

Figure 7 : Survie sans progression (population complète)

Figure 8 : Survie sans progression (population de 1991 à 2000)

Figure 9 : Survie sans progression (population de 2001 à 2010)

Figure 10 : Survie sans progression (population après 2011)

Figure 11 : Comparaison de la survie sans progression

Figure 12 : Associations reçues

Figure 13 : PFS en deuxième ligne

3. Liste des tableaux :

Tableau 1 : Classification de la pathologie plasmocytaire

Tableau 2 : Classification de la réponse thérapeutique

Tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée

Tableau 4 : Facteurs pronostics OS

Tableau 5 : Facteurs pronostics PFS

Tableau 6 : Analyse multivariée OS

Tableau 7 : Analyse multivariée PFS

Tableau 8 : Population analysable en toxicité

Tableau 9 : Toxicité hématologique selon la ligne de traitement

Tableau 10 : Toxicité infectieuse selon la ligne de traitement

Tableau 11 : Toxicité neurologique selon la ligne de traitement

Tableau 12 : Toxicité thrombotique selon la ligne de traitement

Tableau 13 : Evaluation des hospitalisations sous traitement

Tableau 14 : Classes thérapeutiques reçues

Tableau 15 : Réductions posologiques

4. Introduction :

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération incontrôlée et clonale de cellules plasmocytaires, associée à la production dérégulée d'une immunoglobuline monotypique sous forme complète ou fractionnée.

Il s'agit d'une pathologie rare, environ 5 000 nouveaux cas de myélome multiple (MM) sont diagnostiqués en France chaque année dont 54 % chez l'homme(1).

Le myélome multiple représente moins de 2 % de l'ensemble des cancers et 10 à 12 % des hémopathies malignes. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes. Le myélome multiple peut également toucher les sujets plus jeunes puisque 2,8 % des cas sont diagnostiqués avant 40 ans(2). Cette pathologie reste à l'heure actuelle incurable.

En 2005, la survie relative à 5 ans était d'environ 40 % pour l'ensemble de la population porteuse de la pathologie. L'émergence puis l'avènement des schémas thérapeutiques à base d'inhibiteurs du protéasome au début des années 2000, avec comme fer de lance le Bortézomib (VELCADE®) et la généralisation de l'autogreffe en première ligne chez les sujets jeunes, ont profondément modifié la survie et la qualité de vie des patients sur la dernière décennie. Les années 2010 marquent une nouvelle mutation en terme de prise en charge avec la révolution en devenir des anticorps monoclonaux et le caractère de plus en plus ambulatoire des schémas thérapeutiques totalement per os. Les avancées technologiques en matière de biologie moléculaire ou de cytométrie en flux nous permettent désormais de stratifier précisément le risque évolutif de nos patients. Le terme de guérison de cette pathologie est désormais la prochaine étape.

Cependant, ces évolutions ne reflètent pas la forte hétérogénéité de la population de patients. Les plus grandes avancées en survie globale ou survie sans progression sont indéniables chez les sujets jeunes en dessous de 70 ans, mais qu'en est-il des sujets au-delà, qui ne peuvent plus bénéficier d'une autogreffe ou de schémas intensifs du fait de leurs comorbidités ou de leur fragilité ? Le myélome multiple est bel et bien une pathologie du 4^e voire du 5^e âge de la vie, mais l'image « grand public » de la personne âgée n'est-elle pas aussi en train de se modifier ? L'espérance de vie progresse certes moins en début de XXI^e siècle que sur la deuxième moitié du XX^e siècle mais on « vieillit » mieux et en meilleure forme. L'autonomie au crépuscule de notre vie se modifie et impacte d'autant la prise en charge des pathologies.

Ce gain de survie observé chez les sujets jeunes peut-il être transposé chez le sujet âgé ?

Les données de littérature manquent malheureusement pour répondre à cette question.

Nous avons donc réalisé ce travail de thèse sous la direction de Monsieur le Pr MOREAU, afin d'évaluer de manière rétrospective et multicentrique, chez les patients âgés de plus de 75 ans porteurs d'un myélome multiple, l'impact des modifications thérapeutiques au cours des vingt-cinq dernières années, en terme de survie globale et de survie sans progression. En parallèle, l'analyse des toxicités générales et spécifiques des schémas thérapeutiques utilisés sur cette période a été menée afin d'évaluer l'impact, tant de la pathologie que de ses traitements, sur la qualité de vie des personnes âgées en situation de soins « réelle ».

5. Définitions :

5.1. Caractérisation de la pathologie plasmocytaire :

MGUS	Pas de symptômes [critères CRAB]	Immunoglobuline monoclonale détectée mais < 30 g/L si IgG et plasmocytose médullaire < 10 %
Myélome multiple asymptomatique	Pas de symptômes [pas de critères CRAB]	Immunoglobuline monoclonale détectée à des taux > 30 g/L si IgG ou IgA ou IgD monoclonale et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10 %
Myélome multiple symptomatique	Symptômes [critères CRAB]	Immunoglobuline monoclonale détectée dans le sérum et/ou les urines et/ou Plasmocytose médullaire ≥ 10 %

Tableau 1 : Classification de la pathologie plasmocytaire

Ces définitions permettaient de distinguer trois grandes étapes évolutives de la pathologie myélomateuse, guidant ainsi les indications de traitement selon la présence ou non des critères « CRAB », acronyme anglophone pour hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie et atteinte osseuse (Bone).

Ces critères sont détaillés ci- dessous (valeurs limites faisant basculer le patient dans la catégorie du myélome symptomatique), appliqués selon les recommandations de l'IMWG 2014 :

- **hyperCalcémie:** > 2.75 mmol/L (110 mg/L) ou > 0.25 mmol/L au-dessus des valeurs normales
- **insuffisance Rénale:** créatininémie > 173 μ mol/L (> 20 mg/L), ou clairance de la créatinine < 40 mL/min
- **Anémie:** hémoglobine < 10 g/dL ou au moins 2g/dL en dessous de la limite inférieure de la normale
- **lésions osseuses (Bone disease):** Une ou plusieurs lésions ostéolytiques à l'imagerie (radiographie, TDM, PET scan)

Une actualisation avec l'ajout de « nouveaux critères » par Rajkumar en 2014(3), appliqués depuis maintenant environ 3 ans, a permis la définition d'une forme frontière entre le myélome asymptomatique et le myélome symptomatique : le myélome indolent à haut risque évolutif.

Cette nouvelle entité traduit un haut risque évolutif vers le myélome symptomatique et doit donc être traitée comme tel. Il ne présente donc aucun critère CRAB mais au moins un des trois éléments suivants : plasmocytose médullaire $>60\%$, ratio $\kappa/\lambda > 100$ ou <0.01 selon la chaîne légère impliquée et au moins une image osseuse nodulaire focale détectable à l'IRM.

5.2. Définitions de la réponse au traitement instauré :

Maladie stable - <i>Stable disease (SD)</i>	Ne répond pas aux critères des CR, sCR, VGPR, PR ou PD
Maladie en	Augmentation de 25 % par rapport à la valeur de
Réponse complète - <i>Complete response (CR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Immunofixation du sérum et des urines négative • et disparition de tout plasmocytome des tissus mous • et moins de 5 % d'infiltration plasmocytaire au myélogramme
Réponse complète stricte - <i>Stringent complete response (sCR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse complète comme décrite ci-dessus • associée à un ratio de chaînes légères libres (<i>ratio FLC – free light chain</i>) normal • et à l'absence de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie ou par immunofluorescence
Très bonne réponse partielle (TBRP) - <i>Very good partial response (VGPR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse • ou réduction de ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale dans les urines < 100 mg par 24 h
Réponse partielle (RP) - <i>Partial response (PR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction ≥ 50 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique • et réduction ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou < 200 mg par 24 h • Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction ≥ 50 % de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'immunoglobuline monoclonale. • Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction ≥ 50 % de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était ≥ 30 %. • En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de ≥ 50 % est nécessaire, si présents avant traitement.

Tableau 2 : Classification de la réponse thérapeutique

6. Matériels et méthodes :

6.1. Définition de la population étudiée :

Afin d'évaluer l'impact de la pathologie myélomateuse et de ses traitements sur la population âgée, nous avons inclus l'ensemble des patients porteurs d'un myélome multiple, selon les critères cités préalablement en y intégrant les critères actualisés selon Rajkumar. Les patients devaient être inéligibles à une procédure d'autogreffe, âgés d'au moins 75 ans au diagnostic de leur pathologie. Les patients incluables devaient être diagnostiqués entre le 01/01/1991 et le 01/12/2016, sur les sites du CHU de Nantes et du CHD de Vendée.

Le myélome devait être prouvé sur le plan cytologique par un myélogramme réalisé par voie sternale ou iliaque postérieure, montrant une plasmocytose médullaire cytologiquement anormale supérieure à 10 %. En cas de MGUS préalable, le patient était inclus à la date du myélogramme affirmant l'excès de plasmocytes.

Ont été exclus de l'étude, les patients d'un âge inférieur à 75 ans au diagnostic, les patients non suivis sur les centres du CHU de Nantes ou du CHD de Vendée mais dont le myélogramme avait été adressé pour relecture cytologique par un centre extérieur. De plus, la présence d'une amylose qu'elle soit limitée à un organe ou systémique a été considérée comme motif de non inclusion.

Dans le cas d'un patient suivi au préalable dans un autre centre que les deux centres prévus initialement, dont le dossier était transféré en cours de prise en charge (quelqu'en soit le motif), le patient était considéré comme non-incluable.

6.2. Recensement des cas :

Pour ne pas exposer la population éligible à l'inclusion à un biais de sélection entre les patients suivis en secteur gériatrique ou hématologique sur les deux centres, la liste de patients a été extraite de la base de données des laboratoires d'hématologie cytologique des deux centres.

L'ensemble des premiers myélogrammes de patients de plus de 75 ans, montrant une plasmocytose pathologique supérieure à de 10% sur la période étudiée, a été retenu comme éligible à l'inclusion.

6.3. Variables étudiées :

6.3.1. *Variables lors du diagnostic de la pathologie myélomateuse :*

- Isotype d'immunoglobulines (G,A,D,E)
- Isotype de la chaîne légère (kappa ou lambda)
- Valeur du pic monoclonal au diagnostic exprimée en g/l
- Ratio des chaînes légères kappa/lambda
- Calcémie exprimée en mmol/l
- Protéinurie des 24 heures exprimée en g/24h
- Bêta deux microglobuline exprimée en mg/l
- Albuminémie exprimée en g/l
- LDH exprimée en UI/l
- Débit de filtration glomérulaire calculé par la formule CKD-EPI, exprimé en ml/kg/min
- Hémoglobine exprimée en g/dl
- Présence ou non d'une atteinte osseuse prouvée sur le plan radiologique
- Analyse cytogénétique par technique FISH

- Stratification du pronostic selon l'index ISS (voir annexe 1)
- Index de comorbidité de Charlson corrigé sur l'âge (voir annexe 3)
- Performance status selon la définition de l'OMS.

6.3.2. *Variables lors des traitements :*

- Type de traitement reçu
- Date de début du traitement
- Date de fin de traitement avec calcul de la durée totale de traitement
- Nécessité d'une réduction de la dose thérapeutique d'au moins un palier selon Palumbo et al(4)
- Toxicité hématologique, toxicité neurologique, toxicité infectieuse et thrombotique cotées selon les grades de toxicité de l'OMS
- Nombre d'hospitalisations sous traitement, en excluant les hospitalisations de moins de 24H
- Réponse au traitement selon la définition suscitée
- Date de la rechute suivant la ligne de traitement, avec calcul de la durée sans traitement

Ces variables étaient reproduites sur chaque ligne de traitement.

6.3.3. *Variables en fin de prise en charge :*

- Survie globale exprimée en jours
- Date des dernières nouvelles, obtenues par consultation du dossier, appel du médecin traitant ou de l'Établissement pour Personnes Agées Dépendantes de résidence
- Statut décédé ou non du patient
- Meilleure réponse obtenue en cours de traitement quelque soit la ligne
- Ligne de la meilleure réponse

En cas de changement d'unités de mesure des données biologiques au cours de la période étudiée, une conversion manuelle de l'unité la plus ancienne vers la plus récente était réalisée. La valeur était alors arrondie à la première décimale la plus proche.

6.4. Recueil des données :

Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies de manière informatique, sur une base de données externalisée.

Pour les dossiers les plus récents, le recueil s'est effectué via le dossier informatique du patient, sur les logiciels CLINICOM® et MILLENIUM POWERCHART ® pour le CHU de Nantes, MEDICAL OBJECT ® pour le CHD de Vendée.

Pour les dossiers antérieurs à l'informatisation et à la dématérialisation des données médicales et paramédicales, le recueil s'est effectué par la consultation du dossier « papier », après demande d'accès formulée au secteur des archives médicales.

6.5. Analyses statistiques :

Les données obtenues suite au recueil dans les dossiers des patients, ont été analysées par la cellule de biostatistiques du CHU de Nantes.

La statisticienne référente des analyses était Madame Lucie PLANCHE.

7. Résultats :

7.1. Population de l'analyse :

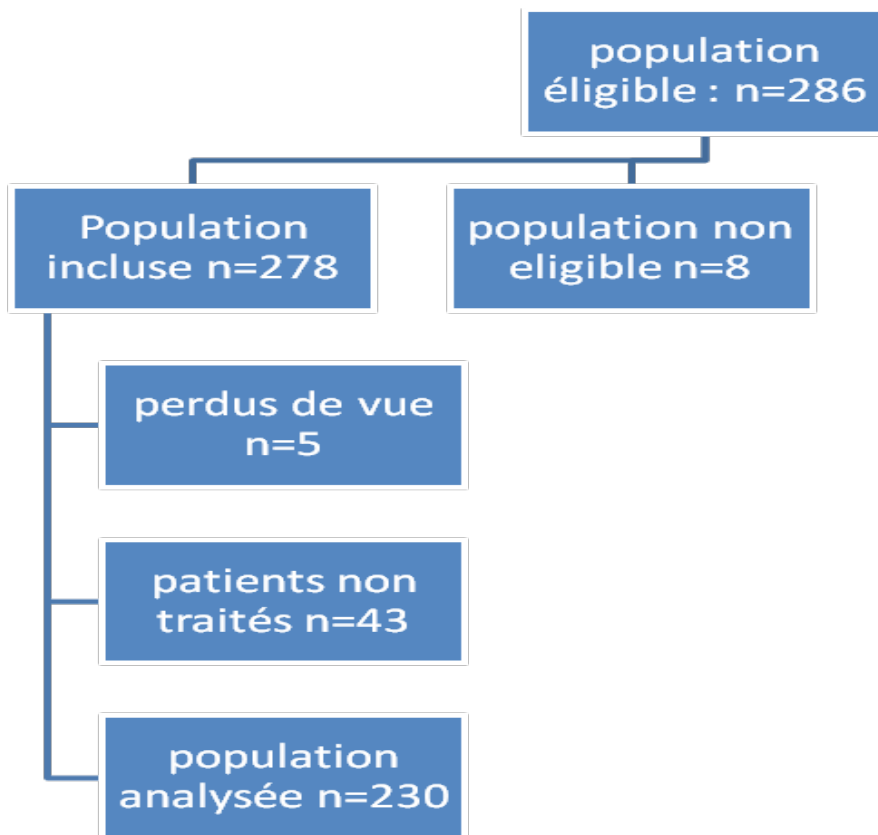


Figure 1 : flow chart de l'étude

Sur la base des myélogrammes réalisés sur la période étudiée, 286 cas de myélome de plus de 75 ans éligibles ont été recensés. Sur l'ensemble de ces cas, 8 furent exclus, il s'agissait soit de patients ayant déjà été pris en charge et traités dans un autre centre que le CHU de Nantes ou le CHD de Vendée, ou avec un âge au diagnostic initial de la pathologie inférieur à 75 ans (le premier myélogramme lu au laboratoire d'hématologie ayant été réalisé lors du premier contact local avec le

patient et donc après l'âge de 75ans), soit de myélogrammes de patients de centres externes adressés pour relecture au laboratoire d'hématologie.

La population incluse était donc de 278 patients. Parmi cette population, 48 cas n'ont pas pu être analysés, soit 17,3 % de l'effectif initial. Pour 5 d'entre eux, il s'agit de perdus de vue suite à la consultation d'annonce avec l'hématologue ou le gériatre. Les 43 autres cas n'ont pas bénéficié d'une première ligne de traitement, soit par refus de prise en charge, état trop avancé motivant une prise en charge de fin de vie dès le diagnostic posé, soit pour rapprochement familial avec traitement effectué sur un autre centre que les deux centres prévus initialement.

7.2. Caractéristiques des patients

		Total N=230
SEXE	Feminin	124 (53.9%)
	Masculin	106 (46.1%)
Age au diagnostic	N	230
	Min-Max	[75.1;98.9]
	Moyenne +/- Ecart-type	81.5+/-4.5
	Mediane [Q1-Q3]	80.9[77.6;84.6]
AGE80	<80ans	103 (44.8%)
	>=80ans	127 (55.2%)
AGE85	<85ans	179 (77.8%)
	>=85ans	51 (22.2%)
Beta 2 microglobuline (mg/l)	N	160
	Min-Max	[0.0;174.0]
	Moyenne +/- Ecart-type	9.4+/-15.8
	Mediane [Q1-Q3]	5.7[3.3;9.9]
Albuminémie (g/l)	N	211
	Min-Max	[12.0;50.0]
	Moyenne +/- Ecart-type	33.7+/-6.9

	Mediane [Q1-Q3]	34.1[29.0;38.4]
STADE ISS	1	44 (19.6%)
	2	89 (39.7%)
	3	91 (40.6%)
	Données manquantes	6
LDH(U/l)	N	83
	Min-Max	[24.0;1327.0]
	Moyenne +/- Ecart-type	425.3+/-255.0
	Mediane [Q1-Q3]	366.0[243.0;539.0]
Calcémie (mmol/l)	N	222
	Min-Max	[1.6;4.4]
	Moyenne +/- Ecart-type	2.5+/-0.4
	Mediane [Q1-Q3]	2.4[2.3;2.6]
Protéinurie (g/24H)	N	187
	Min-Max	[0.0;61.0]
	Moyenne +/- Ecart-type	1.9+/-5.4
	Mediane [Q1-Q3]	0.5[0.1;1.5]
DFG	N	227
	Min-Max	[1.0;191.0]
	Moyenne +/- Ecart-type	50.5+/-27.7
	Mediane [Q1-Q3]	50.2[30.0;69.0]
Hémoglobine	N	228
	Min-Max	[5.1;15.6]
	Moyenne +/- Ecart-type	10.2+/-2.0
	Mediane [Q1-Q3]	9.9[8.9;11.6]
CHARLSON adapté à l'âge	N	230
	Min-Max	[2.0;13.0]
	Moyenne +/- Ecart-type	5.3+/-1.7
	Mediane [Q1-Q3]	5.0[4.0;6.0]
CHARLSON6	<6	140 (60.9%)
	>=6	90 (39.1%)
PS	0	12 (5.2%)
	1	111 (48.5%)
	2	71 (31.0%)
	3	24 (10.5%)
	4	11 (4.8%)
Décade de diagnostic	[1991;2000]	33 (14.3%)
	[2001;2010]	111 (48.3%)

	[2011;2016]	86 (37.4%)
Réponse 1	ALLERGIE	1 (0.5%)
	INTOLERANCE	1 (0.5%)
	PROGRESSION	37 (19.0%)
	RC	9 (4.6%)
	RCS	1 (0.5%)
	RP	74 (37.9%)
	STABLE	39 (20.0%)
	TBRP	33 (16.9%)
	Données manquantes	35

Tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée

La population analysée présente une légère prédominance féminine, compatible avec les données d'espérance de vie en France sur la période étudiée.

L'âge moyen au diagnostic est de 80,5 ans avec une médiane de 80,9 ans. Il est à noter une faible part des patients de plus de 85 ans qui représentent 22,2 % de l'échantillon analysé.

La $\beta 2$ microglobuline moyenne à 9.4+/-15.8 mg/L ainsi que les LDH moyens à 425.3+/-255.0 UI/L reflètent une forte masse tumorale au diagnostic. Ces données doivent cependant être corrélées au niveau du Débit de Filtration Glomérulaire moyen à 50.5+/-27.7 ml/kg/min. En effet, du fait de l'incidence importante de comorbidités cardio-vasculaires et notamment le diabète dans une population âgée, ces marqueurs de masse tumorale peuvent être surestimés (corrélation directe entre fonction rénale, valeur de LDH et de $\beta 2$ microglobuline). Les mêmes éléments peuvent interférer avec la protéinurie moyenne qui est à 1.9+/-5.4 g/24h. Ce niveau de comorbidité est confirmé par l'indice de Charlson corrigé sur l'âge médian à 5.

Ces données sont compatibles avec le score ISS des patients, la part des patients présentant un ISS élevé étant de 80,3 %.

La calcémie ainsi que l'albuminémie moyennes restent cependant dans les valeurs normales.

L'état général des patients reste cependant bon, avec 53,7 % des patients ayant un PS inférieur à 2, traduisant le caractère ambulatoire des patients.

La répartition par période de diagnostic est néanmoins non homogène avec 48,3 % des patients diagnostiqués entre 2001 et 2010.

Quant au niveau de réponse à la première ligne de traitement, on observe un Overall Response Rate (ORR) de 40,3 %, avec un taux combiné de RC et RCS de 5,1 %.

Le nombre de patients ayant pu bénéficier d'un protocole d'essai thérapeutique est de 10 patients sur l'ensemble de la cohorte soit 4.3% des patients.

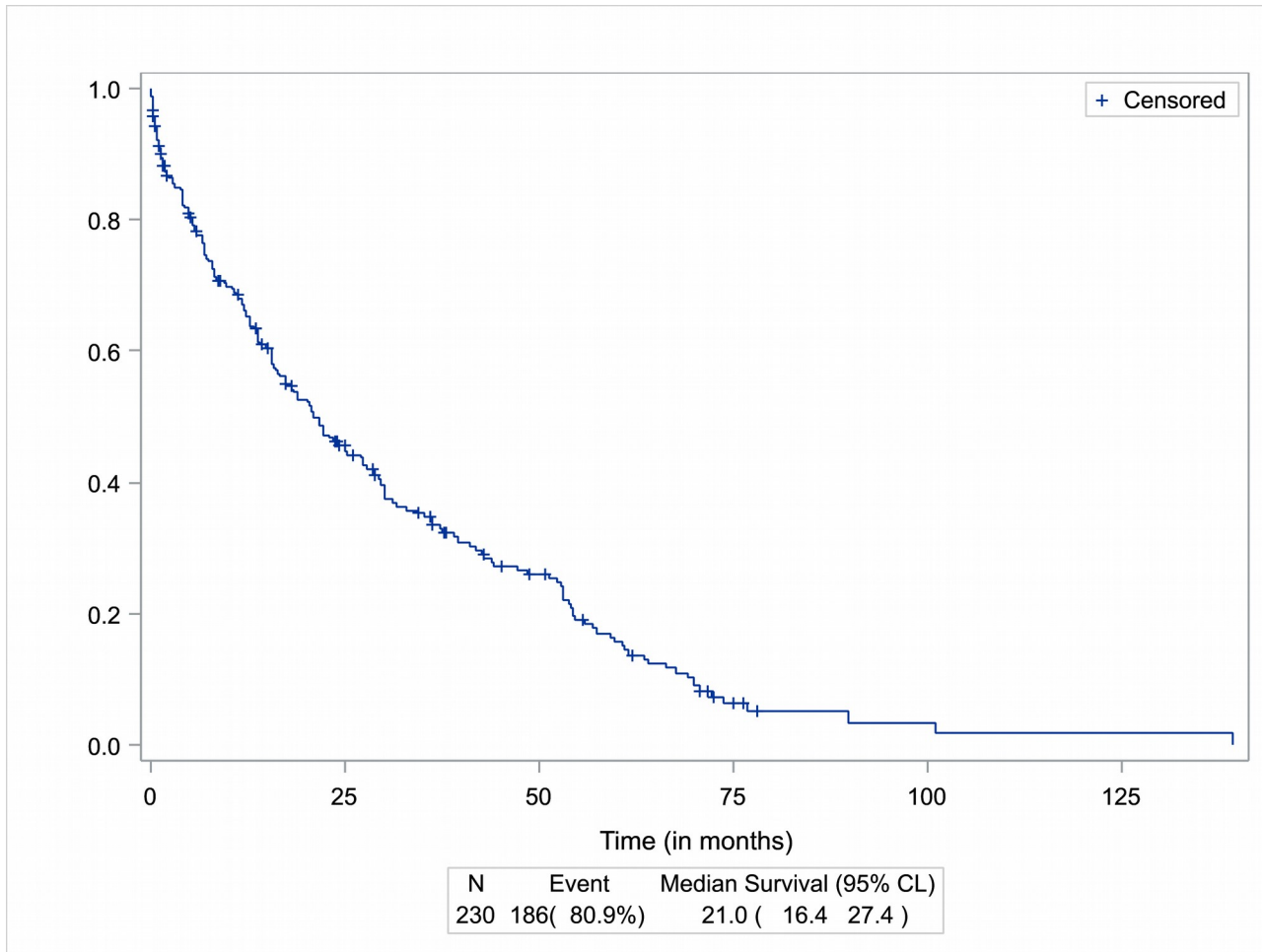


Figure 2 : survie globale (population complète)

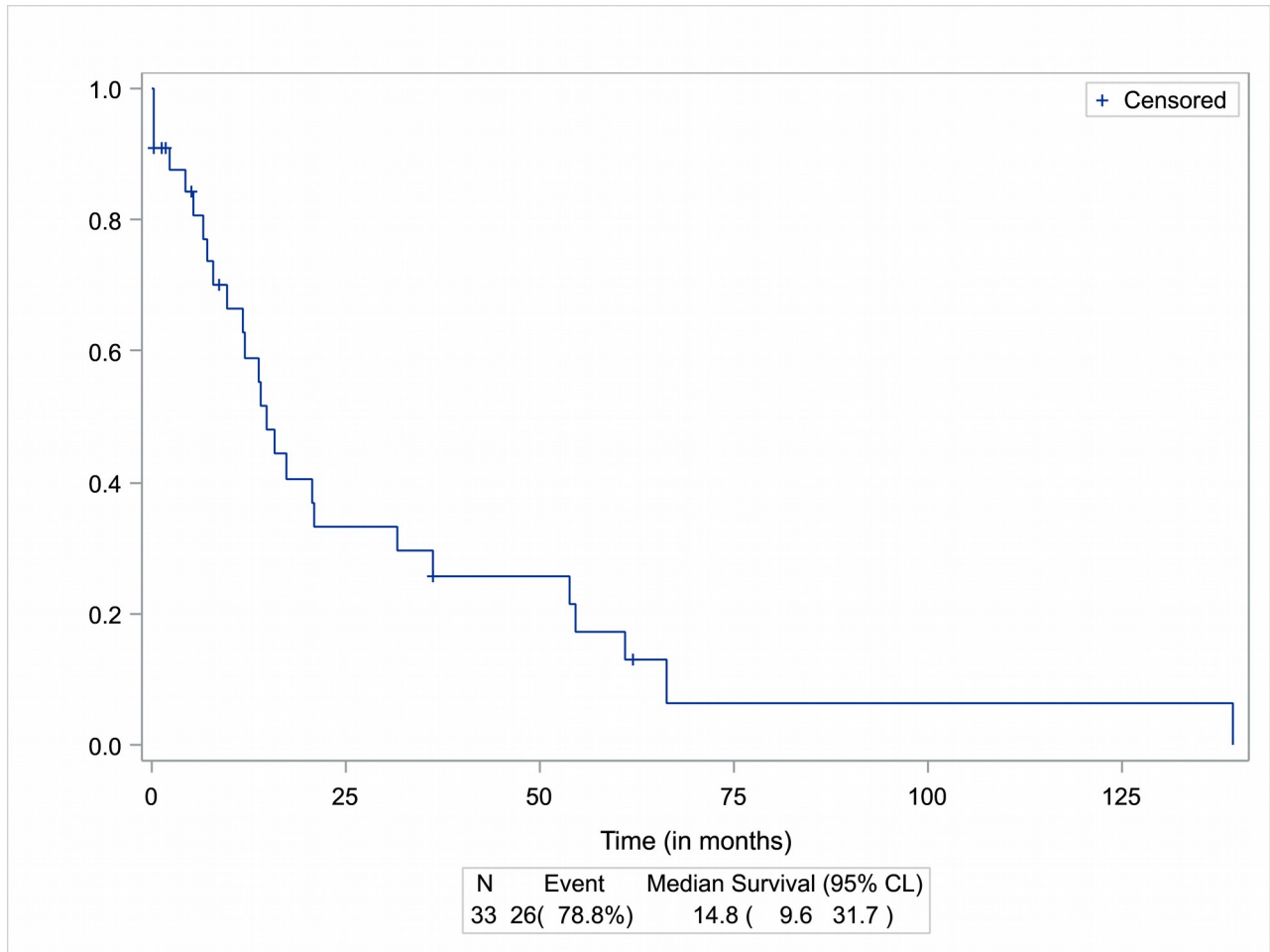


Figure 3 : survie globale (population de 1991 à 2000)

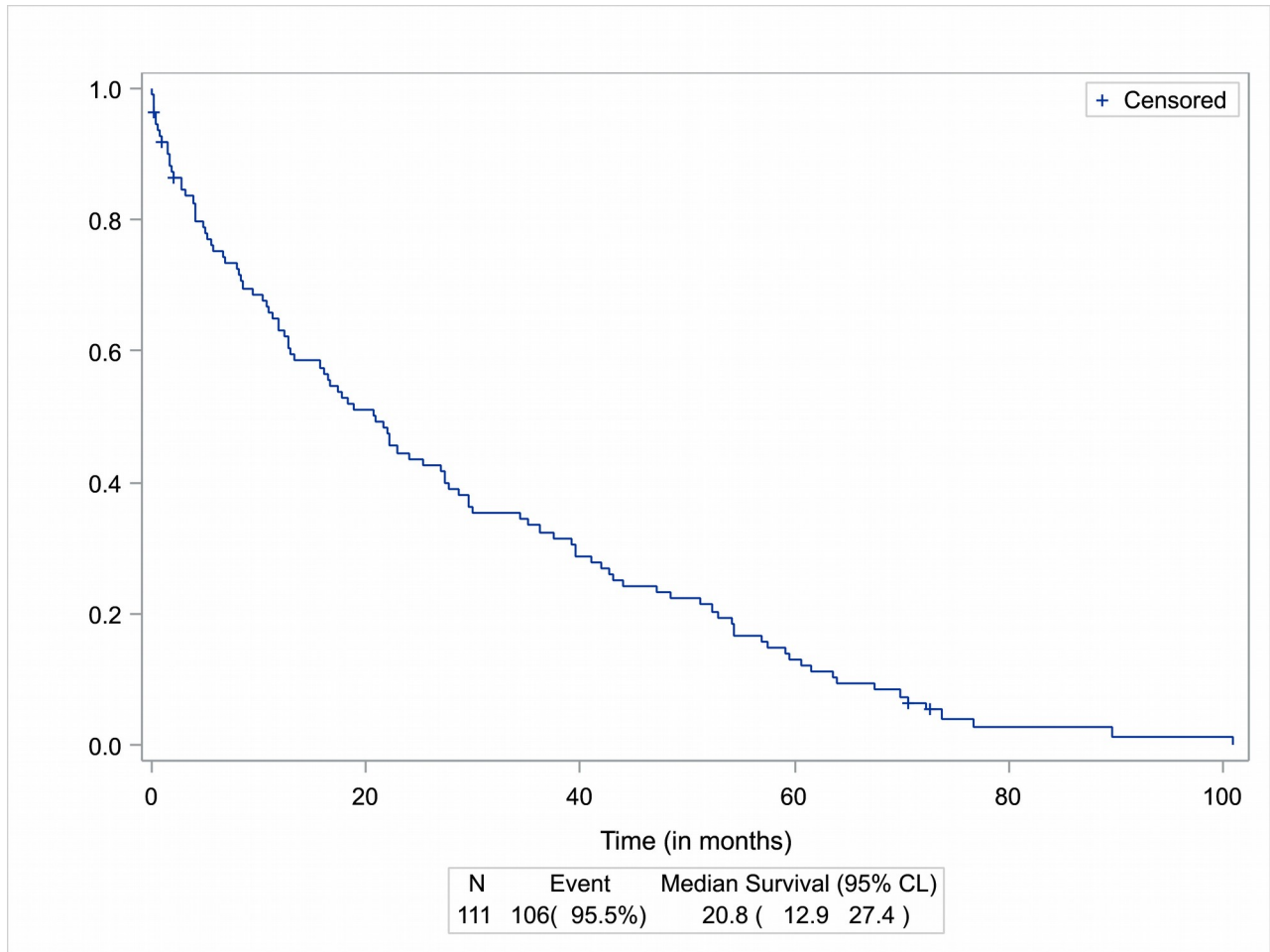


Figure 4 : survie globale (population de 2001 à 2010)

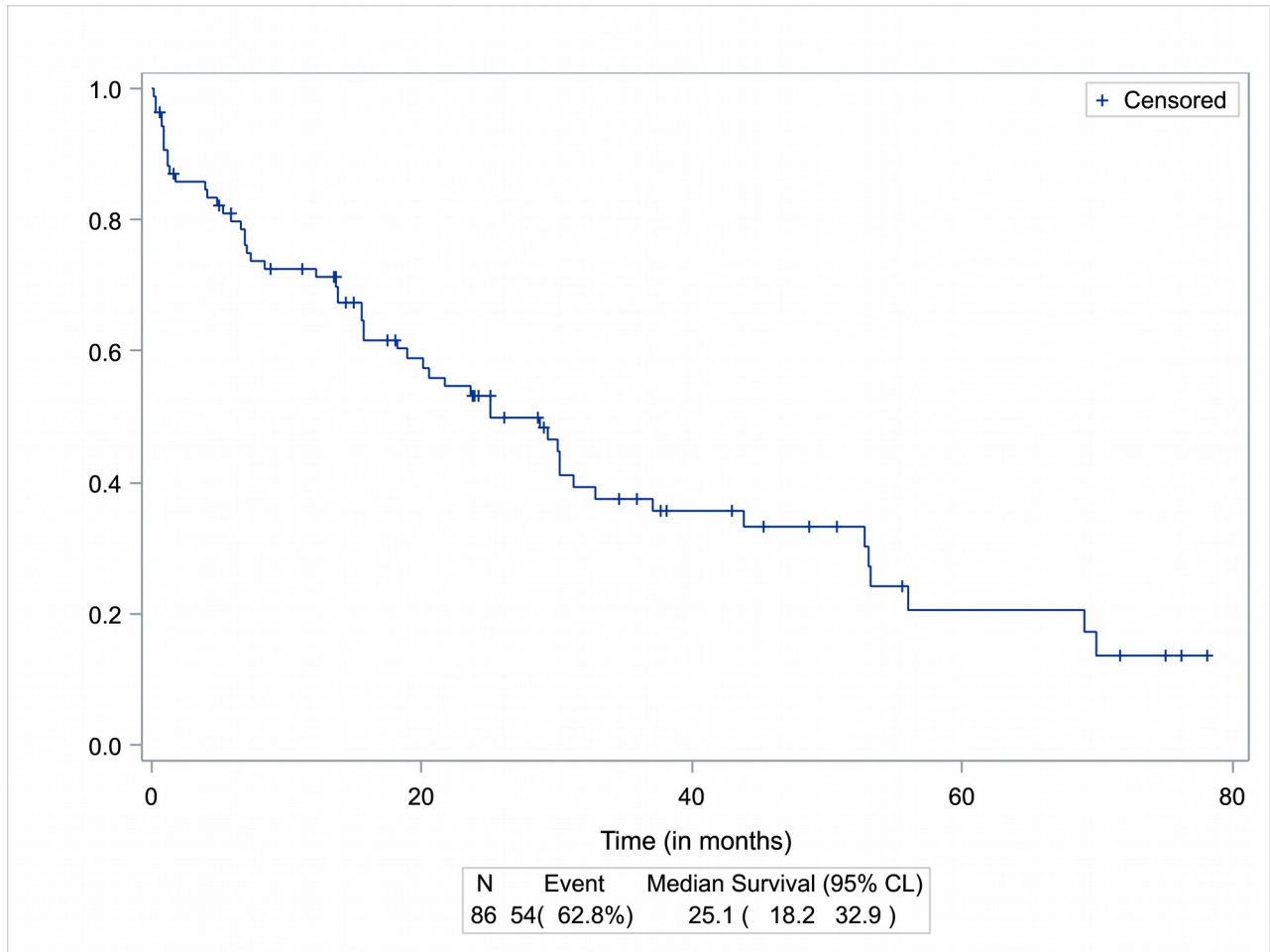


Figure 5 : survie globale (population après 2011)

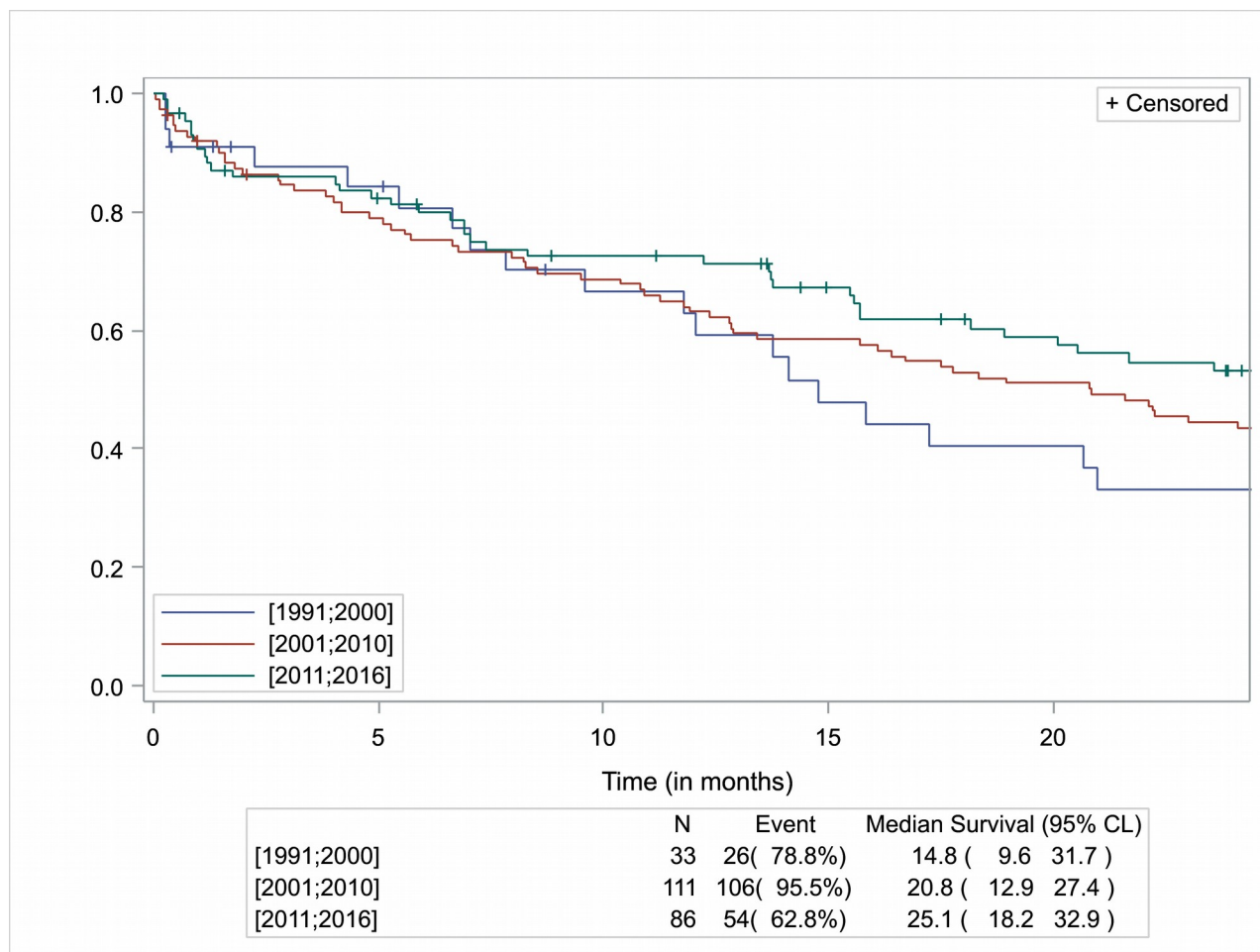


Figure 6 : comparaison de la survie globale

La médiane de survie globale des patients, en considérant l'ensemble de l'échantillon étudié, est de 21 mois.

Lorsque l'on évalue la survie en fonction des sous-groupes selon la période de diagnostic, la médiane de survie globale passe initialement de 14.8 mois pour les patients du sous-groupe [1991 ; 2000], à 20.8 mois pour le sous-groupe [2001 ; 2010] et 25.1 mois pour les patients du sous -groupe [2010 ; 2016].

7.4. Survie sans progression

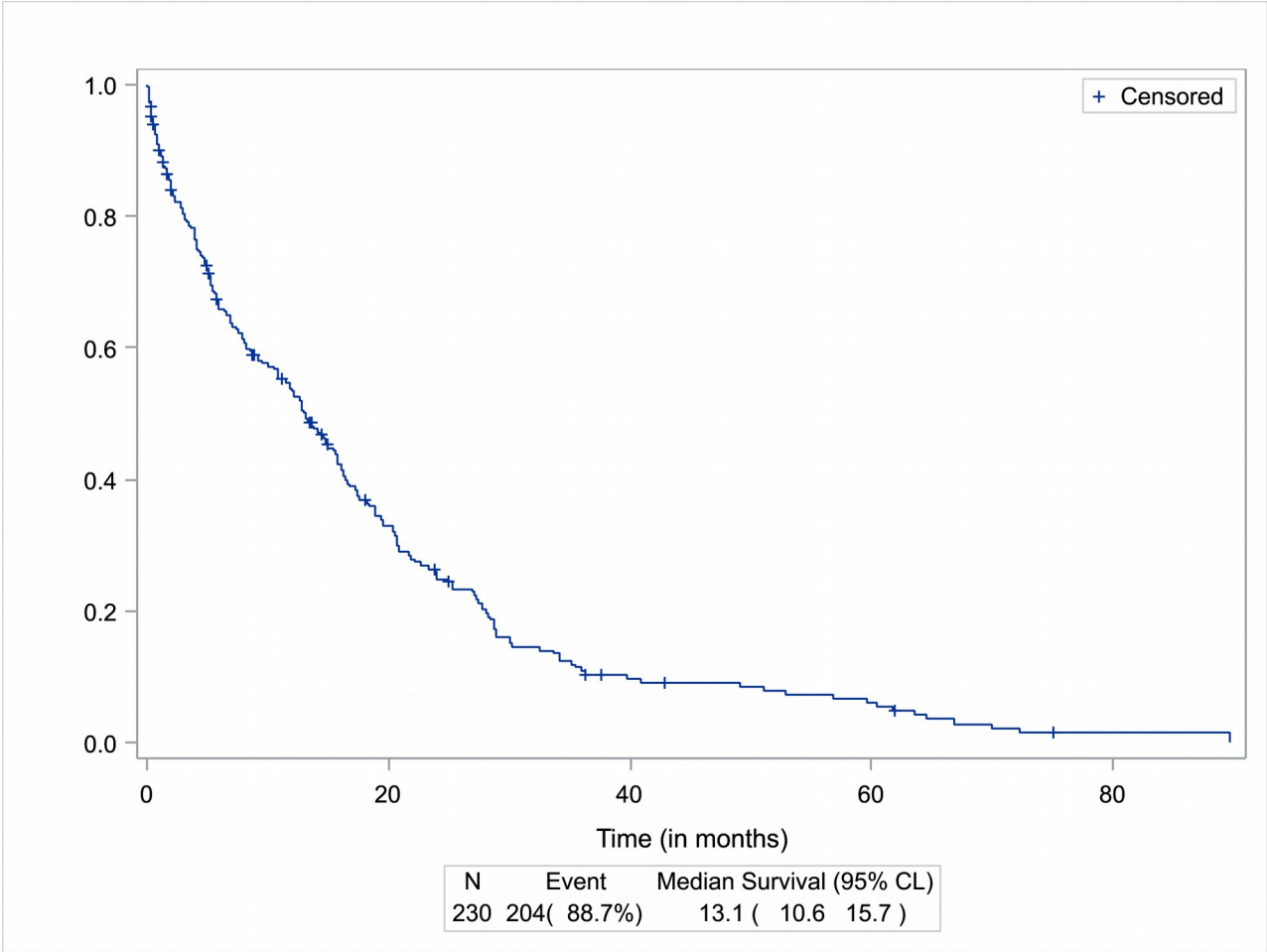


Figure 7 : *Survie sans progression (population complète)*

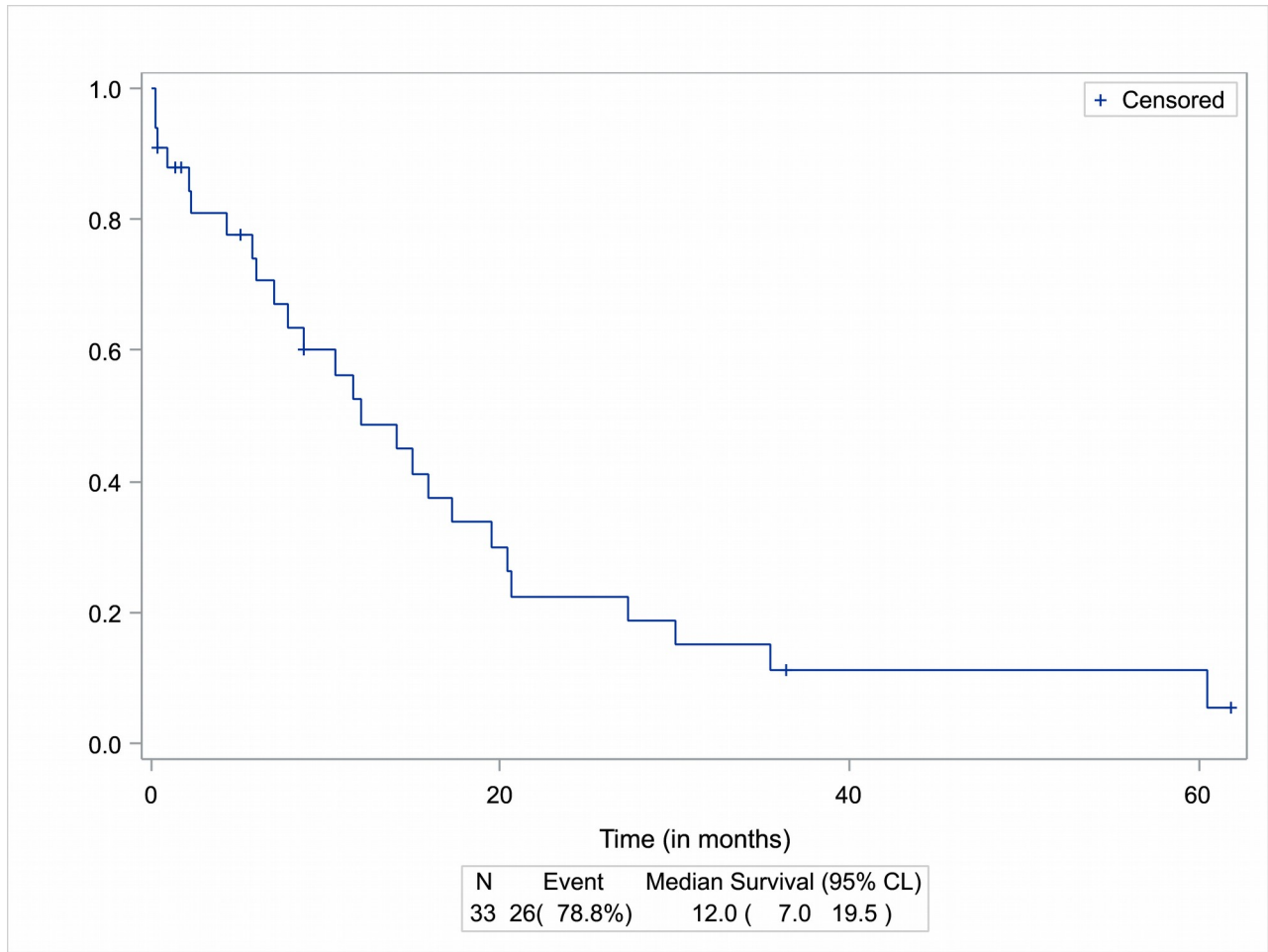


Figure 8 : *Survie sans progression (population de 1991 à 2000)*

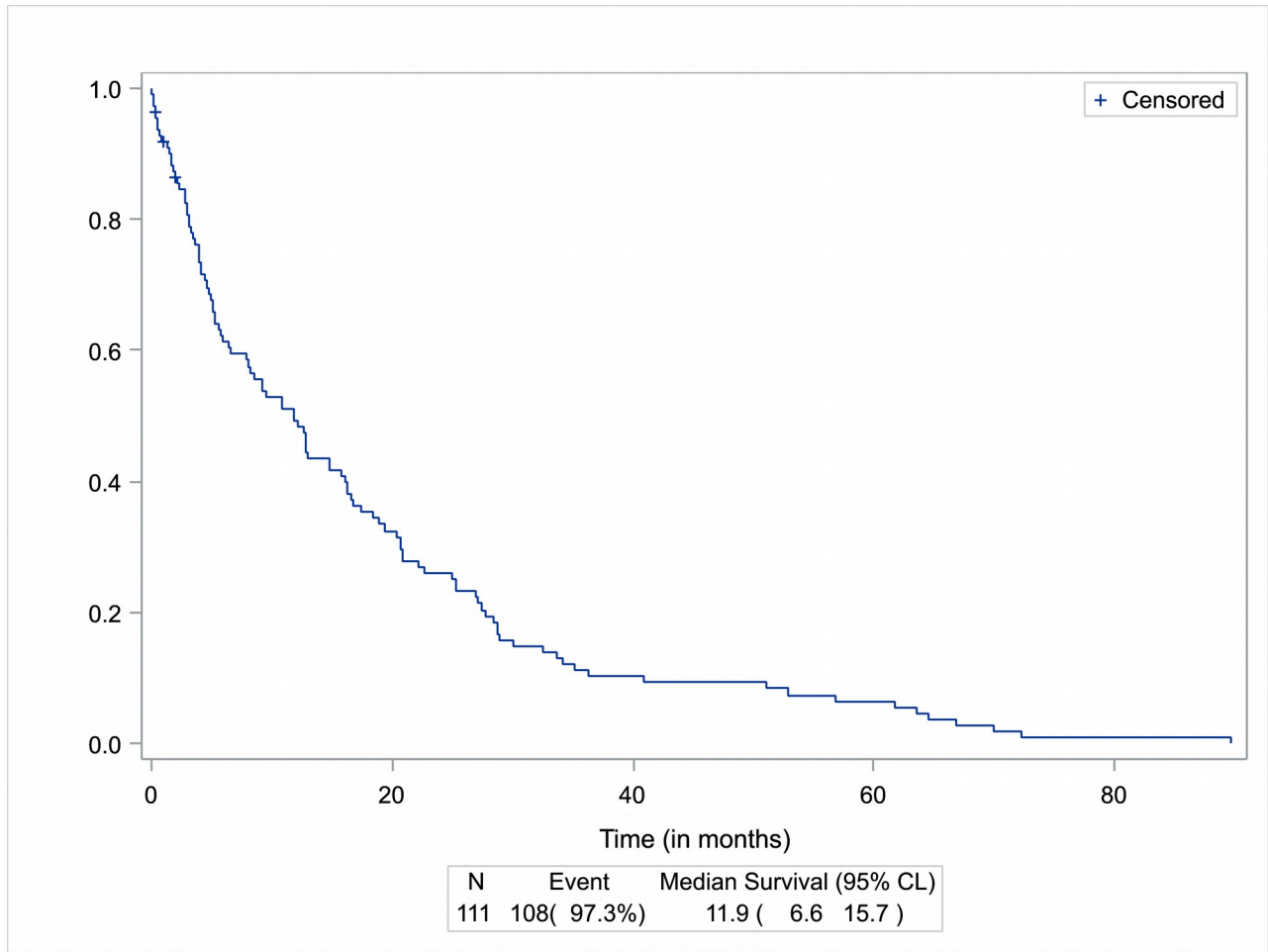


Figure 9 : survie sans progression (population de 2001 à 2010)

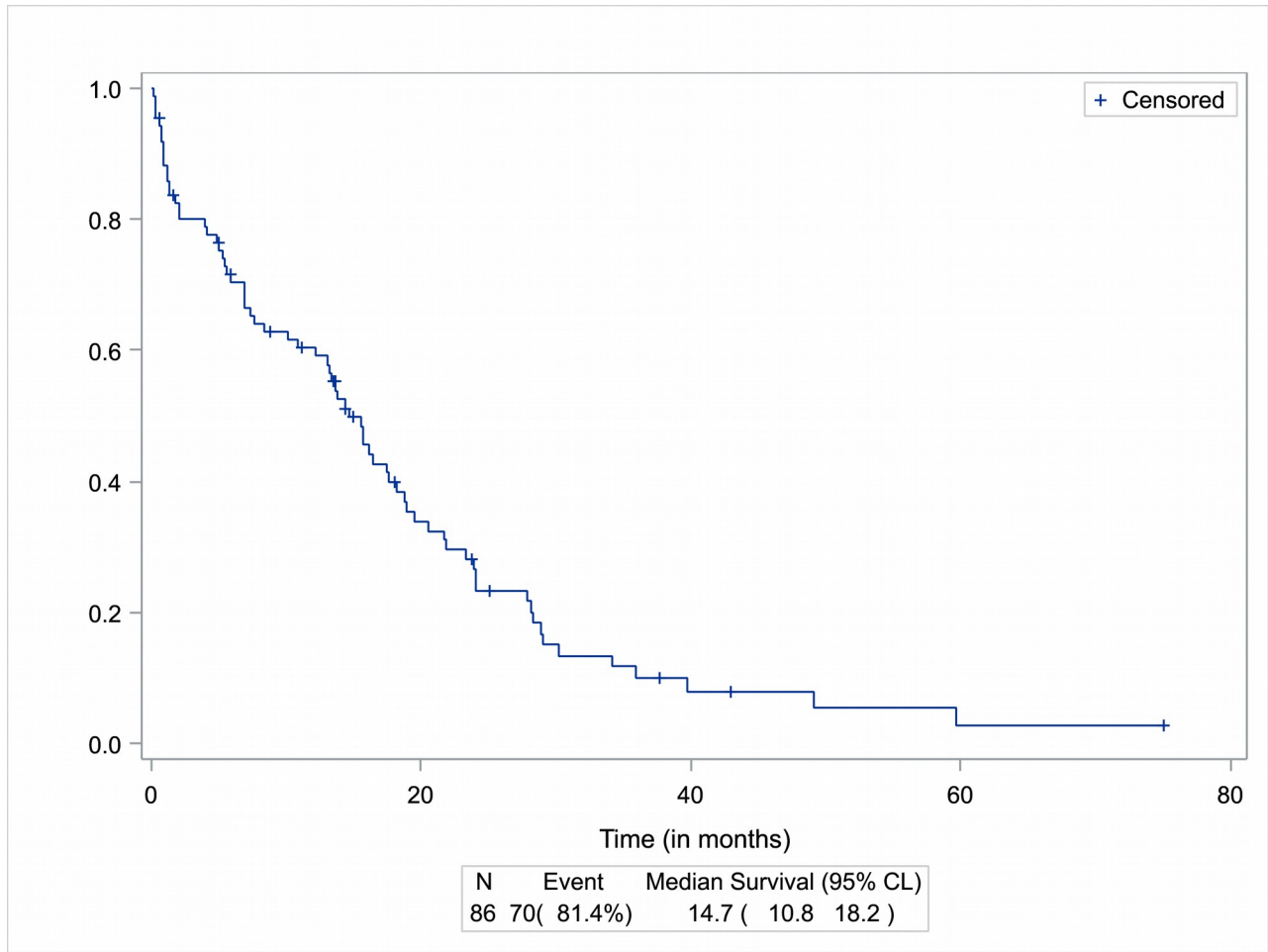


Figure 10 : survie sans progression (population après 2011)

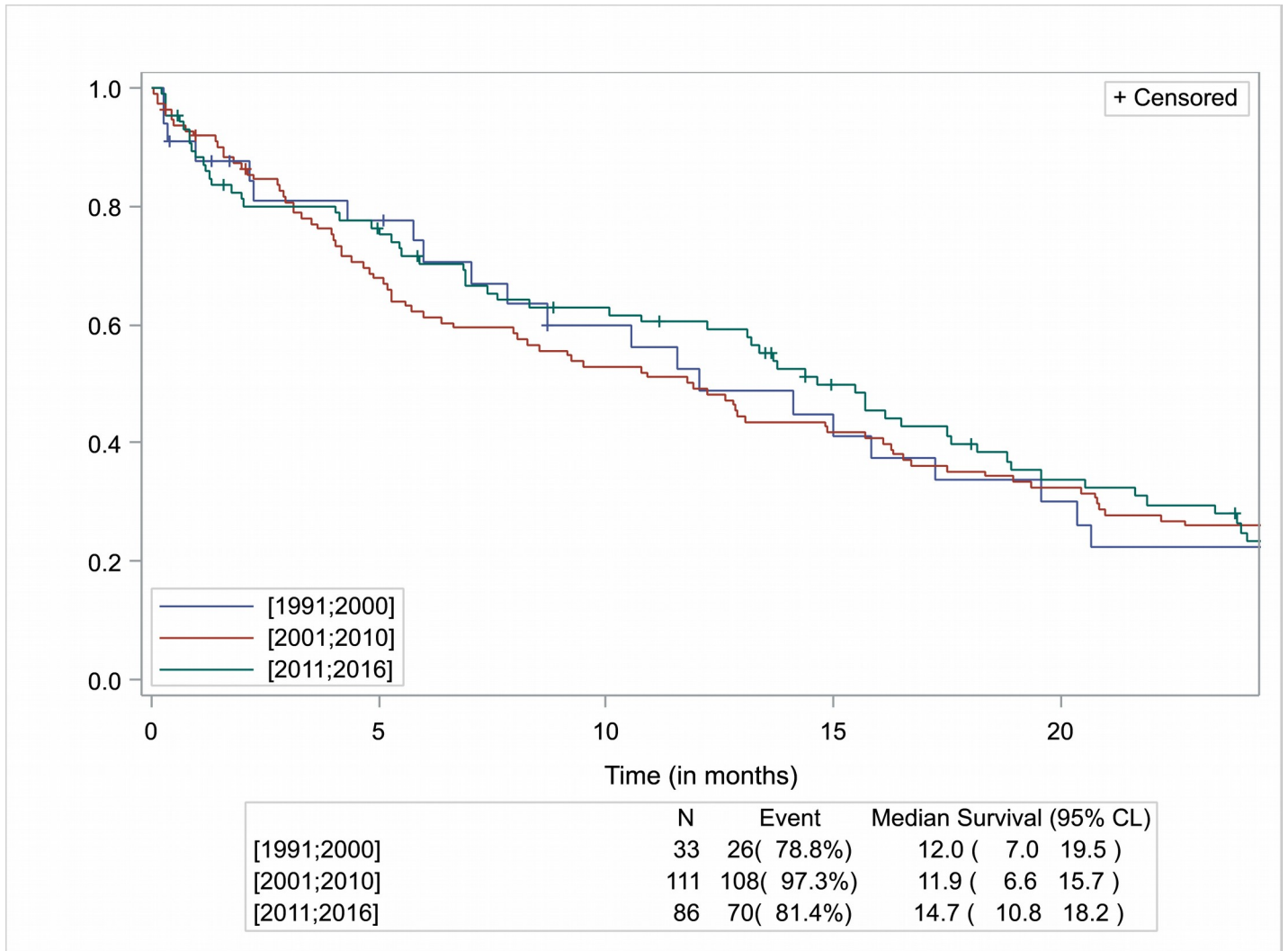


Figure 11 : comparaison de la survie sans progression

La médiane de survie sans progression des patients, en considérant l'ensemble de l'échantillon étudié, est de 13.1 mois.

Lorsqu'on évalue la survie en fonction des sous-groupes selon la période de diagnostic, la médiane de survie globale passe initialement de 12 mois pour les patients du sous-groupe [1991 ; 2000], à 11.9 mois pour le sous-groupe [2001 ; 2010] et 14.7 mois pour les patients du sous -groupe [2010 ; 2016].

7.5. Analyse univariée :

7.5.1. OS

Variable	N	HR IC95%	p-value
Age80 (>=80ans)	230	1.47 [1.10 ; 1.98]	0.0092
Age85 (>=85ans)	230	1.68 [1.17 ; 2.40]	0.0049
Age_Diag	230	1.05 [1.02 ; 1.09]	0.0026
AnneeDiag ([1991;2000])	230	1.28 [0.79 ; 2.07]	0.2334
AnneeDiag([2001;2010])	230	1.33 [0.95 ; 1.85]	0.2334
Beta 2 mg/l	160	1.02 [1.01 ; 1.03]	<.0001
Charlson6 (>=6)	230	1.30 [0.97 ; 1.74]	0.0841
DFG	227	0.99 [0.99 ; 1.00]	0.0081
Hb	228	0.91 [0.84 ; 0.98]	0.0096
PS_01 (2,3,4)	229	1.96 [1.46 ; 2.62]	<.0001
PS_012 (3,4)	229	2.48 [1.65 ; 3.72]	<.0001
PS_0123 (4)	229	3.87 [2.02 ; 7.40]	<.0001
Response_RC (<RC)	193	1.49 [0.70 ; 3.18]	0.3036
Response_RCS (<RCs)	193	2.54 [0.35 ; 18.22]	0.3550
Response_RP (<RP)	193	2.58 [1.88 ; 3.54]	<.0001
Response_TBRP (<TBRP)	193	1.87 [1.23 ; 2.83]	0.0031
Stade_ISS (2)	224	1.39 [0.90 ; 2.16]	0.0005
Stade_ISS (3)	224	2.21 [1.43 ; 3.42]	
albu (g/l)	211	0.96 [0.94 ; 0.98]	0.0012
calcemie(mmol/l)	222	1.35 [0.88 ; 2.07]	0.1756
LDH(UI/l)	83	1.00 [1.00 ; 1.00]	0.1147
proteinurie (g/24H)	187	1.03 [1.01 ; 1.05]	0.0140
sexe (masculin)	230	0.88 [0.66 ; 1.18]	0.3862

Tableau 4 : Facteurs pronostics OS

La recherche de facteurs pronostics de l'OS chez les patients retrouve un impact significatif de l'âge, que celui-ci soit supérieur à 80 ou 85 ans ($p= 0.0092$ et $p=0.0049$ respectivement), de même que l'âge au diagnostic ($p=0.0026$). Cependant il n'existe pas d'impact significatif de l'année de diagnostic ni du sexe du patient.

Les caractéristiques biologiques lors du diagnostic de la pathologie sont significatives pour la $\beta 2$ microglobuline ($p<.0001$), la fonction rénale ($p=0.0081$), le taux d'hémoglobine ($p=0.0096$), la protéinurie ($p=0.0140$) ou le taux d'albuminémie ($p=0.0012$). Le taux de LDH et la calcémie au diagnostic ne sont cependant pas significatifs. Malgré ces deux dernières variables, le stade ISS reste fortement significatif ($p=0.0005$), traduisant l'intérêt de ce score chez la personne âgée.

L'état général initial du patient semble être le facteur le plus significatif avec une limite à PS =2. Le niveau de significativité est conservé, quelle que soit la comparaison entre les divers niveaux d'état général ($p<.0001$). Le score de comorbidité de Charlson, n'est cependant pas significatif si l'on fixe une limite à score =6.

En terme de réponse au traitement, l'obtention d'une réponse partielle ou d'une très bonne réponse partielle démontre un fort impact sur la survie globale ($p<.0001$ et $p=0.0031$ respectivement), ce qui n'est pas retrouvé avec la réponse complète ou la réponse complète stringente ($p=0.3036$ et $p=0.3550$).

7.5.2. PFS

Variable	N	HR IC95%	p-value
Age80 (≥ 80 ans)	230	1.50 [1.13 ; 1.98]	0.0049
Age85 (≥ 85 ans)	230	1.43 [1.01 ; 2.01]	0.0425
Age_Diag	230	1.03 [1.00 ; 1.07]	0.0302
AnneeDiag_r ([1991;2000])	230	1.02 [0.65 ; 1.61]	0.8935

AnneeDiag_r ([2001;2010])	230	1.07 [0.79 ; 1.46]	0.8935
Beta 2 mg/l	160	1.02 [1.01 ; 1.03]	0.0007
Charlson6 (>=6)	230	1.17 [0.88 ; 1.55]	0.2808
DFG	227	1.00 [0.99 ; 1.00]	0.2525
Hb	228	0.94 [0.87 ; 1.00]	0.0628
PS_01 (2,3,4)	229	1.59 [1.20 ; 2.10]	0.0011
PS_012 (3,4)	229	2.03 [1.36 ; 3.01]	0.0005
PS_0123 (4)	229	3.41 [1.79 ; 6.49]	0.0002
Response_RC (<RC)	193	2.02 [0.99 ; 4.13]	0.0522
Response_RCS (<RCs)	193	4.45 [0.61 ; 32.45]	0.1412
Response_RP (<RP)	193	3.87 [2.82 ; 5.32]	<.0001
Response_TBRP (<TBRP)	193	1.96 [1.35 ; 2.85]	0.0004
Stade_ISS (2)	224	1.21 [0.81 ; 1.81]	0.1050
Stade_ISS (3)	224	1.51 [1.01 ; 2.25]	
albu (g/l)	211	0.96 [0.94 ; 0.99]	0.0019
calcemie(mmol/l)	222	1.21 [0.82 ; 1.79]	0.3325
ldh(ui/l)	83	1.00 [1.00 ; 1.00]	0.5129
proteinurie (g/24H)	187	1.02 [1.00 ; 1.04]	0.0518
sexe (masculin)	230	1.16 [0.88 ; 1.54]	0.2863

Tableau 5 : Facteurs pronostics PFS

La recherche de facteurs pronostics de la PFS chez les patients retrouve un impact significatif de l'âge ($p=0.0302$), que celui-ci soit supérieur à 80 ou 85 ans ($p= 0.0049$ et $p=0.0425$ respectivement). On ne retrouve pas d'impact significatif du sexe ou de l'année de diagnostic.

Les caractéristiques biologiques lors du diagnostic de la pathologie sont significatives pour la $\beta 2$ microglobuline ($p=0.0007$) ainsi que l'albuminémie ($p=0.0019$). Contrairement aux éléments observés pour la survie globale, le taux d'hémoglobine, la protéinurie ou le stade ISS n'ont pas d'impact significatif.

L'état général initial du patient est le facteur le plus significatif, de manière comparable à ce qui est observé pour la survie globale, avec une limite étudiée à PS =2 ($p=0.001$, $p=0.0005$ et $p=0.0002$ respectivement).

Au regard de la réponse au traitement, on remarque que comme pour la survie globale, l'obtention d'une réponse partielle (ou d'une très bonne réponse partielle) est prédictive de la PFS ($p=0.0004$ en cas d'obtention d'une TBRP et $p<0.0001$ pour la RP). Cependant, l'obtention d'une réponse complète n'est pas prédictive de survie sans progression bien qu'elle tende vers la significativité ($p=0.0522$). La réponse complète stringente ne présente également aucun impact ($p=0.1412$).

7.6. Analyse multivariée

7.6.1. OS

Variable	HR IC95%	p-value
Age_Diag ()	1.03[0.99 ; 1.08]	0.0986
AnneeDiag_r ([1991;2000])	2.58[1.39 ; 4.81]	0.0028
AnneeDiag_r ([2001;2010])	2.10[1.36 ; 3.24]	0.0009
Stade_ISS (2)	1.49[0.89 ; 2.49]	0.1265
Stade_ISS (3)	2.26[1.34 ; 3.81]	0.0023
PS_012 (3,4)	3.60[2.13 ; 6.10]	<.0001
Charlson6 (>=6)	1.37[0.96 ; 1.95]	0.0786
DFG ()	1.00[0.99 ; 1.01]	0.7384
Hb ()	0.93[0.85 ; 1.02]	0.1283

proteinurie (g/24H) ()	1.03[1.00 ; 1.05]	0.0399
Nombre observations utilisées dans le modèle N=185		

Tableau 6 : Analyse multivariée OS

En analyse multivariée, les variables ayant un impact pronostic significatif sont l'année de diagnostic ($p=0.0028$ et $p=0.0009$), le stade ISS 3 ($p=0.0023$), la protéinurie ($p=0.0399$) ainsi que le PS supérieur à 2 ($p<0.0001$).

Le score de Charlson supérieur à 6 et l'âge au diagnostic tendent vers la significativité sans l'atteindre ($p=0.0786$ et $p=0.0986$ respectivement).

7.6.2. PFS

Variable	HR IC95%	p-value
Age_Diag ()	1.05[1.02 ; 1.09]	0.0032
AnneeDiag_r ([1991;2000])	1.94[1.15 ; 3.27]	0.0124
AnneeDiag_r ([2001;2010])	1.83[1.26 ; 2.65]	0.0015
Hb ()	0.95[0.88 ; 1.03]	0.2311
Stade_ISS (2)	1.24[0.79 ; 1.96]	0.3438
Stade_ISS (3)	1.87[1.18 ; 2.98]	0.0082

PS_012 (3,4)	3.04[1.92 ; 4.81]	<.0001
Nombre observations utilisées dans le modèle N=224		

Tableau 7 : Analyse multivariée PFS

Sur les variables influençant la PFS en analyse multivariée, sont significatifs l'âge au diagnostic (p=0.0032), de même que l'année de diagnostic (p=0.0124 et p=0.0015) .

Le stade ISS à 3 (p= 0.0082) est prédictif, tandis qu'un stade ISS à 2 est non significatif (p=0.3438).

La variable la plus significative reste, à nouveau, le PS supérieur à 2 (p<0.0001).

7.7. Analyse de toxicité :

Afin d'évaluer la toxicité des lignes de traitement reçues par les patients, nous avons effectué les analyses de toxicité sur les populations suivantes, en considérant qu'un patient bénéficiait d'une ligne thérapeutique dès lors qu'il recevait au moins un cycle du schéma thérapeutique. Les toxicités sont ici gradées selon les critères OMS disponibles en annexe.

	[1991;2 000]	[2001;2 010]	[2011;2 016]	Tot al
--	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------

Patients ayant eu 1 ^e ligne	33	111	86	230
Patients ayant eu 2 ^e ligne	18	55	49	122
Patients ayant eu 3 ^e ligne	6	26	22	54
Patients ayant eu 4 ^e ligne	5	12	5	22

Tableau 8 : population analysable en toxicité

7.7.1. Toxicité hématologique

		[1991;2 000]	[2001;2 010]	[2011;2 016]	Total
Toxicité hématologique 1 ^{ère} ligne	NON	17 (51.5%)	74 (66.6%)	52 (60.5%)	143 (62.2%)
	GRADE	5	11	15	31
	1	(17.9%)	(9.9%)	(19.0%)	(13.5%)
	GRADE	4	8 (8.5%)	7 (8.9%)	19
	2	(14.3%)			(9.5%)
	GRADE	6	18	9	33
	3	(21.4%)	(19.1%)	(11.4%)	(16.4%)
	GRADE	1 (3.6%)	0 (0.00%)	3 (3.8%)	4 (2.0%)
	4				
Toxicité hématologique 2 ^e ligne	NON	7(38,8%)	41(74,5%)	21(42,8%)	69(56.5%)
)))
	GRADE	5(27,7%)	8(14,5%)	4(8,2 %)	17(13,9%)
	1)

	GRADE	2(11,1%)	3(5,4%)	8(16,3%)	13(10,6%)
	2)
	GRADE	2(11,1%)	4(7,3%)	5(10,2%)	11(9%)
	3				
	GRADE	0(0.00%)	0(0.00%)	3(6,1%)	3(2,4%)
	4				
	GRADE	0(0.00%)	1(1,8%)	0(0.00%)	1(0,8%)
	5				
Toxicité hématologique 3 ^e ligne	NON	1(16,6%)	18(78,2%)	8(36,3%)	27(50%)
)
	GRADE	3(50%)	3(11,5%)	2(9,1%)	8(14.8%)
	1				
	GRADE	0(0.00%)	4(15,3%)	2(9,1%)	6(11.1%)
	2				
	GRADE	2(33,3%)	5(19,2%)	3(13,6%)	10(18.5%)
	3)
	GRADE	0(0.00%)	0(0.00%)	1(4,5%)	1(1.8%)
	4				
Toxicité hématologique 4 ^e ligne	NON	3(60%)	5(41.7%)	4(80%)	12(54.6%)
)
	GRADE	0 (0.00%)	2(16.6%)	0 (0.00%)	2(9.1%)
	1				
	GRADE	2(40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2(9.1%)
	2				
	GRADE	0 (0.00%)	3(25%)	1(20%)	4(18.2%)
	3				
	GRADE	0 (0.00%)	2(16.6%)	0 (0.00%)	2(9.1%)
	4				

Tableau 9 : Toxicité hématologique selon la ligne de traitement

La toxicité hématologique en première ligne thérapeutique touche 37,8 % de l'ensemble des patients. Cette estimation est stable sur les deux décennies les plus récentes avec une toxicité hématologique globale de 39,5% des patients sur la période de 2011 à 2016 et 33,4% sur la période de 2001 à 2010. Il est à noter une toxicité plus importante dans la période la plus ancienne avec un taux de 48,5%.

Lorsqu'on regarde le niveau de sévérité de la toxicité hématologique en première ligne sur l'ensemble de la population, 60,8 % des patients présentent une toxicité de grade 1 ou 2. Les toxicités notables, c'est à dire supérieures à grade 3, représentent toutefois 18,4% des patients dont 2 % de grade 4. Les valeurs sont variables dans les trois périodes analysées, les toxicités de grade supérieur à 3 intéressant 15,2% des patients de la période 2011 à 2016, 19,1% sur la période 2001 à 2010 et 25% sur la période 1991 à 2000.

La toxicité tend à augmenter en deuxième ligne, touchant 43,5 % de la population traitée avec une grande disparité entre les périodes de traitement comme en atteste le faible taux (25,5%) sur la période de 2001 à 2010. Le taux de toxicités notables reste cependant comparable à celui en première ligne avec 12,2 %.

Cette évolution est retrouvée en 3^e ligne avec 50 % de toxicité hématologique globale, dont 20,3 % de toxicités notables.

La toxicité globale diminue cependant en 4^e ligne à 45,4 % avec une nette aggravation de la sévérité (27,3% de grade 3 et 4). Ces données sont à corriger avec le faible effectif de patients atteignant la 4^e ligne de traitement (22 patients).

Il n'a été noté aucun décès d'origine directement toxique sur l'ensemble de l'analyse.

		[1991;2 000]	[2001;2 010]	[2011;2 016]	Total
Toxicité infectieuse 1° ligne	GRADE	7	9 (8.1%)	9	25
	1	(21,2%)		(10,4%)	(10.8%)
	GRADE	0 (0.00%)	4 (3,6%)	6 (6,9%)	10 (4.3%)
	2				
	GRADE	5	7 (6,3%)	6 (6,9%)	18 (7,8%)
	3	(15,1%)			
	GRADE	1 (3%)	5 (4,5%)	1 (1,1%)	7 (3%)
	4				
	GRADE	1 (3%)	0 (0.00%)	4 (4,6%)	5 (2,1%)
	5				
	NON	19	86	60	165
		(57.6%)	(77.5%)	(69,7%)	(71.7%)
Toxicité infectieuse 2° ligne	GRADE	1 (5.6%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.8%)
	1				
	GRADE	0 (0.00%)	3 (5.4%)	0 (0.00%)	3 (2.4%)
	2				
	GRADE	1 (5.6%)	4 (7.27%)	7 (14.2%)	12 (9.6%)
	3				
	GRADE	0 (0.00%)	1 (1.8%)	1 (2.1%)	2 (1.6%)
	4				
	GRADE	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (2.1%)	1 (0.8%)
	5				
	NON	16	47	40	103(84.4
		(88.8%)	(85.4%)	(81.6%)	%)
Toxicité infectieuse 3° ligne	GRADE	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.5%)	1 (1.8%)
	1				

	GRADE	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (13.6%)	3 (5.5%)
	2				
	GRADE	1 (16.6%)	2 (7.7%)	0 (0.00%)	3 (5.5%)
	3				
	GRADE	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	4				
	NON	5 (83.3%)	24(92.3 %)	18 (81.8%)	47 (87%)
Toxicité infectieuse 4 ^e ligne	GRADE	0 (0.00%)	2 (16.7%)	0 (0.00%)	2 (9.1%)
	1				
	GRADE	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	2				
	GRADE	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	3				
	GRADE	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	4				
	NON	5(100.0%)	10 (83.3%)	5 (100.0%)	20 (90.9%)

Tableau 10 : Toxicité infectieuse selon la ligne de traitement

La toxicité infectieuse en première ligne thérapeutique touche 28,3 % des patients. Cependant, on note sur la période de traitement la plus ancienne une survenue plus importante d'évènements (42,4%). La période ayant la plus faible proportion d'évènements est celle allant de 2001 à 2010 avec 22,5 % de toxicité.

Au regard de la sévérité de la toxicité infectieuse en première ligne, bien que les évènements toxiques soient majoritairement de faible gravité (53,3 % des toxicités étant de grade 1 et 2), le taux d'évènements notables voire graves est non négligeable, avec cinq décès directement imputables à une complication septique du traitement. Le taux de toxicité de grade supérieur à trois est de 12,9% sur

l'ensemble de la cohorte. Cette valeur reste supérieure à 10% pour les trois périodes de traitement, respectivement de 21,1 % sur la période 1991 à 2000, 10,8 % entre 2001 et 2010 et 12,6 % après 2011.

Au fur et à mesure des lignes thérapeutiques, la toxicité infectieuse diminue avec le nombre de lignes (15,6 % en 2^e ligne, 13 % en 3^e ligne et 9,1 % en 4^e ligne). Les toxicités notables restent cependant importantes, représentant 76,9 % de la toxicité infectieuse en deuxième ligne. Il est également survenu un décès en deuxième ligne d'origine toxique.

La sévérité tend à diminuer en 3^e et 4^e lignes, aucune toxicité supérieure à 3 n'étant survenue en 3^e ligne et aucune toxicité supérieure à 2 en 4^e ligne. Ces données sont à moduler au vu de l'effectif de patients en 3^e et 4^e lignes thérapeutiques.

Il a été noté six décès directement imputables à une toxicité infectieuse lors de l'analyse.

7.7.3. Toxicité neurologique :

		[1991;2 000]	[2001;2 010]	[2011;2 016]	Total
Toxicité neurologique 1e ligne	GRAD	0 (0.00%)	8 (8.5%)	11	19
	E1			(13.8%)	(9.4%)
	GRAD	0 (0.00%)	6 (6.4%)	9	15
	E2			(11.3%)	(7.4%)
	GRAD	0 (0.00%)	2 (2.1%)	0 (0.00%)	2 (1.0%)
	E3				
	NON	33	95	66	194
		(100.0%)	(85.6%)	(76.7%)	(84.3%)
Toxicité neurologique 2° ligne	GRAD	0 (0.00%)	4 (7.2%)	2 (4.1%)	6 (4.9%)
	E1				
	GRAD	0 (0.00%)	4 (7.2%)	5 (10.2%)	9 (7.4%)
	E2				
	GRAD	0 (0.00%)	2 (3.6%)	2 (4.1%)	4 (3.3%)
	E3				
	NON	18	45	40	103
		(100.0%)	(81.8%)	(81.6%)	(84.4%)
Toxicité neurologique 3° ligne	GRAD	1	0 (0.00%)	1 (4.5%)	2 (3.7%)
	E1	(16.7%)			
	GRAD	0 (0.00%)	1 (3.9%)	1 (4.5%)	2 (3.7%)
	E2				
	GRAD	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	E3				
	GRAD	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	E4				
	NON	5	25	20	52 (96.3)
		(83.3%)	(96.1%)	(90.9%)	
Toxicité neurologique 4 ^e	NON	4(80%)	12(100%)	5(100%)	21(95.5%)

ligne)
	GRAD E1	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	GRAD E2	1(20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1(4.5%)
	GRAD E3	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	GRAD E4	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

Tableau 11 : Toxicité neurologique selon la ligne de traitement

La toxicité neurologique périphérique en première ligne est évaluée à 15,7 % de l'ensemble des patients. Il existe cependant une grande variabilité au regard des trois groupes de patients , les patients traités entre 1991 et 2000 n'ont présenté aucune toxicité neurologique .

La proportion de patients touchés augmente avec la période de traitement, avec 14,4 % des patients de la période 2001 à 2010 et 25,3 % des patients au-delà de 2011.

Cette toxicité reste acceptable avec 1% des patients présentant une toxicité supérieure à grade 3.

La survenue de l'évènement toxique tend à diminuer avec les lignes thérapeutiques (valeur globale stable à 15,6 % en 2^e ligne , baisse importante à 3,7 % en 3^e ligne et 4,5 % en 4^e ligne).

Cette toxicité reste de faible grade de sévérité au fur et à mesure des lignes thérapeutiques, il n'a pas été noté de toxicité supérieure à grade 2 en 3^e et 4^e lignes.

Le faible taux d'évènements sur la période allant de 1991 à 2000 est sous tendu par l'absence de drogues fortement neurotoxiques disponibles lors de cette période.

		[1991;2000]	[2001;2010]	[2011;2016]	Total
Toxicité thrombotique 1e ligne	NO	32	104	75	211(91.6
	N	(96.4%)	(93.6%)	(87.2%)	%)
	OUI	1 (3.6%)	7 (7.4%)	11 (13.8%)	19 (9.4%)
Toxicité thrombotique 2° ligne	NO	17	50	47	114
	N	(94.4%)	(90.9%)	(95.9%)	(93.4%)
	OUI	1 (5.6%)	5 (9.1%)	2 (4.1%)	8 (6.6%)
Toxicité thrombotique 3° ligne	NO	6	24	21	51
	N	(100.0%)	(92.3%)	(95.4%)	(94.4%)
	OUI	0 (0.00%)	2 (7.7%)	1 (4.6%)	3 (5.6%)
Toxicité thrombotique 4° ligne	NO	4(80%)	12(100%)	4(80%)	20(90.1%)
	N				
	OUI	1(20%)	0(0%)	1(20%)	2(8.9%)

7.7.4. Toxicité thrombotique

Tableau 12 : Toxicité thrombotique selon la ligne de traitement

La survenue d'évènements thrombotiques reste faible, n'excédant pas 10 % sur la population globale et ce, quelque soit la ligne thérapeutique (9,4 %, 6,6 %, 5,6 % et 8,9% respectivement).

7.8. Nombre d'hospitalisations sous traitement

		[1991;2000]	[2001;2010]	[2011;2016]	Total
Hospitalisations1	NO	12	52	36	100
	N	(36.3%)	(46.8%)	(41.8%)	(43.5%)
	1	12	34	42	88
		(41.4%)	(35.8%)	(52.5%)	(43.1%)
	2	4	10	7 (8.8%)	21
		(13.8%)	(10.5%)		(10.3%)
	3	2 (6.9%)	10	0 (0.00%)	12
			(10.5%)		(5.9%)
	4	2 (6.9%)	1 (1.1%)	0 (0.00%)	3 (1.5%)
	5	0 (0.00%)	2 (2.1%)	0 (0.00%)	2 (1.0%)
	6	0 (0.00%)	1 (1.1%)	1 (1.3%)	2 (1.0%)
	7	1 (3.4%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.5%)
	9	0 (0.00%)	1 (1.1%)	0 (0.00%)	1 (0.5%)
Total hospitalisations 1		41	113	62	186
Moyenne hospitalisation/patient 1		1,9	1,9	1,2	1,4
Hospitalisations 2	1	6 (33.3%)	16	8 (16.3%)	30
			(29.1%)		(24.6%)
	2	2 (11.1%)	5 (9.9%)	6 (12.2%)	13
					(10.6%)
	3	1 (5.5%)	1 (1.8%)	0 (0.00%)	2 (1.6%)
	4	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (4.1%)	2 (1.6%)
	5	0 (0.00%)	1 (1.8%)	0 (0.00%)	1 (0.8%)
	NO	9 (50%)	32	34(69.4%)	75

	N		(58.2%))	(61.5%)
Total hospitalisations 2		13	34	28	75
Moyenne hospitalisations/patient 2		1,4	1,5	1,9	1,6
Hospitalisations 3	1	2 (33.3%)	9 (34.6%)	7 (31.8%)	18 (33.3%)
	2	1 (16.6%)	0 (0.00%)	3 (13.6%)	4 (7.2%)
	3	0 (0.00%)	2 (7.6%)	2 (9.1%)	4 (7.2%)
	5	0 (0.00%)	2 (7.6%)	0 (0.00%)	2 (3.6%)
	6	0 (0.00%)	1 (3.8%)	0 (0.00%)	1 (1.8%)
	NO	3 (50.0%)	12 (46.1%)	10(45.4 %)	25(46.3 %)
Total hospitalisations 3		4	31	19	54
Moyenne hospitalisations/patient 3		1,3	2,2	1,6	1,9
Hospitalisations 4	1	0 (0.00%)	6 (50%)	2 (40%)	8 (36%)
	2	0 (0.00%)	2 (16.6%)	0 (0.00%)	2 (9%)
	3	1 (20.0%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.5%)
	4	0 (0.00%)	1 (8.3%)	0 (0.00%)	1 (4.5%)
	5	0 (0.00%)	1 (8.3%)	0 (0.00%)	1 (4.5%)
	NO	4(80%)	2(16.6%)	3(60%)	9 (40.5%)
	N				
Total hospitalisations 4		3	19	2	24
Moyenne hospitalisations/patient 4		3	1,9	1	1,8

Tableau 13 : évaluation des hospitalisations sous traitement

La survenue d'un épisode d'hospitalisation d'une durée de plus de 24heures est pourvoyeur de perte d'autonomie chez les personnes âgées.

Lors de son traitement de première ligne, un patient a en moyenne sur l'ensemble de la cohorte

étudiée, un risque de 56,5 % d'être hospitalisé au moins une fois, quelque soit le motif d'hospitalisation. Ce chiffre est assez stable sur les périodes étudiées avec cependant un risque plus élevé entre 1991 et 2000 (63,7%).

Lors de la première ligne, un total de 186 hospitalisations est rapporté ci-dessus. Une fois la première hospitalisation survenue, le patient sera hospitalisé en moyenne 1,4 fois au cours de son traitement, la grande majorité des patients (59,3%) n'excédant pas 3 épisodes d'hospitalisation en première ligne.

La proportion de patients nécessitant au moins une hospitalisation baisse fortement en deuxième ligne pour atteindre 39,5 % des patients. Cette évolution est retrouvée sur les deux périodes de traitement les plus récentes (respectivement 41,7 % et 30,6 %) avec une stabilité sur la période la plus ancienne.

Au-delà de la 2^e ligne le taux d'hospitalisation augmente à nouveau, à 53,7 % en 3^e ligne puis 59,5 % en 4^e ligne. Le nombre relatif d'hospitalisations passant successivement à 1,6 puis 1,9 pour se stabiliser à 1,8 en 4^e ligne.

Le nombre absolu d'hospitalisations diminue au fur et à mesure des lignes thérapeutiques, tant sur l'ensemble de la cohorte que dans les trois périodes étudiées. Ces résultats sont à corrélérer avec l'effectif de patients qui diminue en parallèle.

7.9. Type de traitement reçu :

		[1991;2 000] N=41	[2001;2 010] N=140	[2011;2 016] N=101	Total N=282
Nombres de classes reçues	1	14 (48.3%)	43 (44.3%)	40 (50.0%)	97 (47.1%)
	2	11 (37.9%)	28 (28.9%)	24 (30.0%)	63 (30.6%)
	3	2 (6.9%)	12 (12.4%)	13 (16.3%)	27 (13.1%)
	4	2 (6.9%)	14 (14.4%)	3 (3.8%)	19 (9.2%)
	Données manquantes	4	14	6	24
Corticoïdes 1					
	Oui (% de la classe)	41 (14,5)	140 (49,6)	101 (35,8)	282
	% de la décade	100	100	100	100
IMIDs 1					
	Oui (% de la classe)	1(0.97)	53(51.4)	49(47.5)	103
	%de la décade	2,4	37,8	48,5	36,5
Inhibiteurs proteasome 1					
	Oui(% de la classe)	0(0)	5(12,8)	34(71,7)	39
	% de la décade	0	3,5	33,6	13,8

Alkylants1	Oui (%de la classe)	35(26,5)	59(44,6)	38(28,7)	132
	% de la décade	85,3	42,1	37,6	46,8
Anticorps monoclonaux1	Oui (% de la classe)	0(0)	0(0)	1(100)	1
	% de la décade	0	0	0,99	0,3
Corticoïdes2	Oui (% de la classe)	14(12,9)	51(47,2)	43(39,8)	108
	% de la décade	77,7	92,7	87,7	88,5
IMIDs 2	Oui (% de la classe)	1(1,6)	33(54)	27(44,2)	61
	% de la décade	5,5	60	55,1	50
Inhibiteurs proteasome 2	Oui (% de la classe)	0(0)	15(55,5)	12(44,4)	27
	% de la décade	0	27,2	24,4	22,1
Alkylants 2	Oui (% de la classe)	12(27,2)	21(47,7)	11(25)	44
	% de la décade	66,6	38,2	22,4	36
Anticorps monoclonaux 2	Oui (% de la classe)	1(100)	0(0)	0(0)	1
	% de la décade	5,5	0	0	0,8
Corticoïdes3	Oui (% de la classe)	3(6,8)	25(56,8)	16(36,3)	44
	% de la décade	50	69,1	72,7	81,4
IMIDs 3	Oui (% de la classe)	3(12)	17(68)	5(20)	25

	classe)				
	% de la décade	50	65,3	22,7	46,3
Inhibiteurs proteasome 3	Oui (% de la classe)	0	5(38,4)	8(61,5)	13
	% de la décade	0	19,2	36,3	24,1
Alkylants 3	Oui (% de la classe)	4(22,2)	9(50)	5(27,7)	18
	% de la décade	66,6	34,6	22,7	33,3
Anticorps monoclonaux 3	Oui (% de la classe)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	% de la décade	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

Tableau 14 : Classes thérapeutiques reçues

Au regard du type de traitement reçu par les patients en première ligne, on remarque immédiatement que l'intégralité des patients a bénéficié d'un schéma comprenant au minimum une corticothérapie, quels qu'en soit la molécule ou le rythme d'administration (bloc séquentiel ou continu).

L'utilisation des alkylants diminue fortement avec la période de prise en charge passant de 85.3% des patients entre 1911 et 2000 à 42.1% puis 37.6% pour les périodes les plus récentes. Cette évolution se fait en miroir de l'utilisation des IMIDS et des inhibiteurs du protéasome, très peu voire non utilisés entre 1991 et 2000 (2.4 et 0 % respectivement) pour atteindre sur la période de 2011 à 2016 respectivement 48.5 % et 33.6%.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux reste marginale en première ligne, un seul patient sur l'ensemble de la cohorte ayant pu en bénéficier au sein d'un essai thérapeutique.

L'utilisation de thérapies combinées avec corticothérapie et alkylants ou IMIDS ou inhibiteurs du protéasome reste largement majoritaire (224 patients).

Le traitement de seconde ligne montre de nouveau l'intérêt des corticoïdes avec 88.5% des patients ayant reçu une corticothérapie.

Les inhibiteurs du protéasome n'ont pas encore été employés pour la période la plus ancienne. On remarque cependant une plus forte utilisation en 2^e ligne entre 2001 et 2010 (27.2% vs 3.5%) tandis qu'elle diminue au-delà de 2011 (24.5 vs 33.6%).

Les IMIDS sont plus employés en seconde ligne et ce quelque soit la période de traitement. L'évolution des alkylants se fait ici en miroir avec une diminution d'utilisation nette par rapport à la première ligne, un traitement combiné de bithérapie restant majoritaire en 2^e ligne avec 111 patients.

Les anticorps monoclonaux sont encore marginaux, réservés à un essai thérapeutique pour le patient ayant pu en bénéficier.

Les traitements de 3^e ligne sont de nouveau largement dominés par les corticoïdes mais avec une utilisation plus faible que pour les lignes antérieures et cela tant de manière globale que pour les 3 périodes de traitement étudiées. L'utilisation des IMIDS diminue fortement pour la période 2011 à 2016 (22.7% vs 55.1%), avec une place majoritaire pour la période de 1991 à 2000 (50% vs 5.5%). La place des alkylants reste assez stable par rapport à la ligne antérieure pour les trois groupes étudiés et pour l'ensemble de la cohorte (33.3% vs 36%).

La bithérapie, au minimum, est de nouveau présente comme stratégie thérapeutique avec 38 patients. Aucun patient n'a pu recevoir d'anticorps monoclonaux en 3^e ligne.

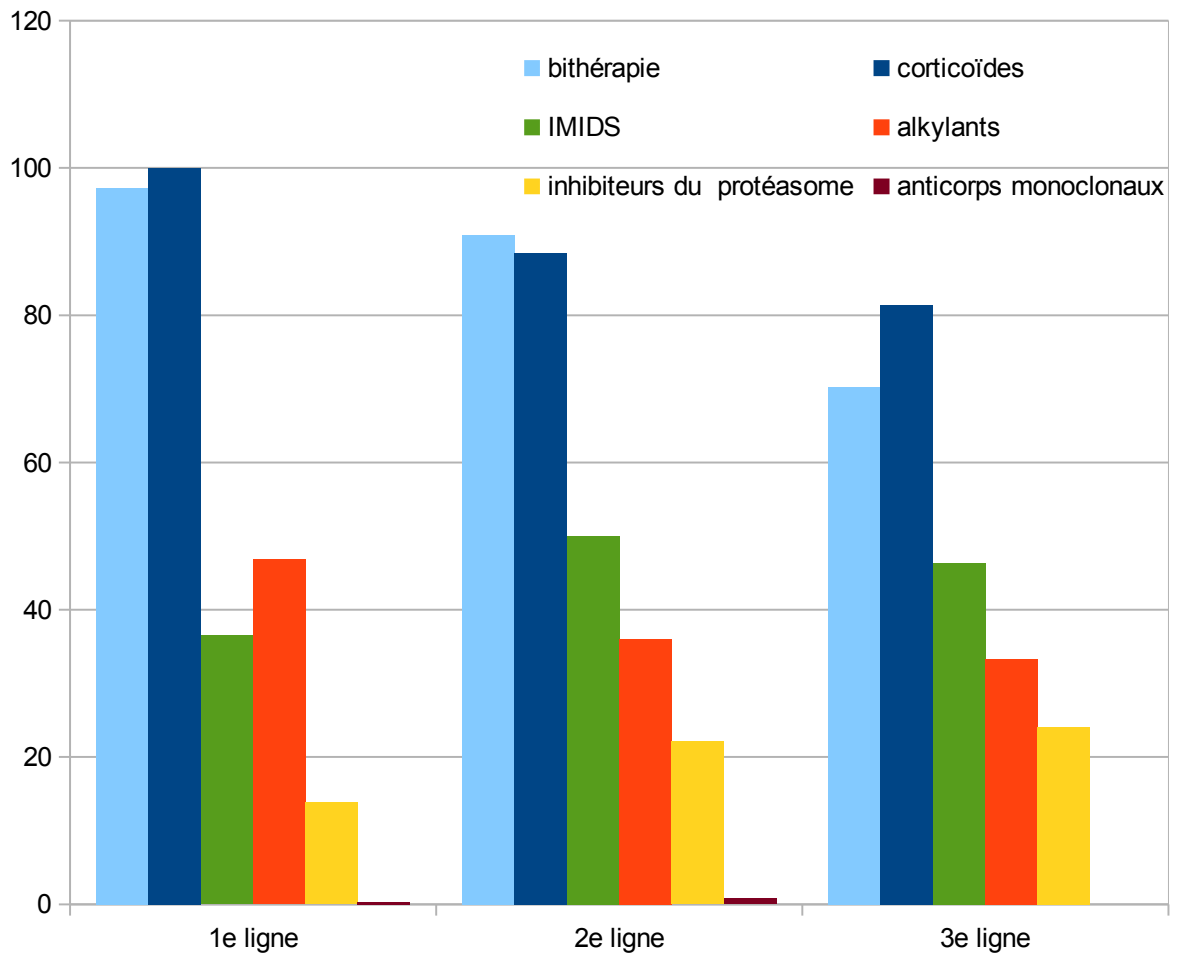


Figure 12 : associations reçues

7.10. Réduction de dose :

		[1991;2000]	[2001;2010]	[2011;2016]	Total
Ligne 1	oui	14(42,4%)	53(47,7%)	57(66,2%)	124(53,9%)
	non	19(57,5%)	58(52,2%)	29(33,7%)	106(46,1%)
Ligne 2	oui	5(27,7%)	30(54,4%)	24(48,9%)	59(48,4%)
	non	13(72,2%)	25(45,4%)	25(51,1%)	63(51,6%)
Ligne 3	oui	3(50%)	14(53,8%)	6(27,2%)	23(42,6%)
	non	30(50%)	12(46,1%)	16(72,7%)	31(57,4%)
Ligne 4	oui	2(40%)	5(41,6%)	0(0%)	7(31,8%)
	non	3(60%)	7(58,3%)	5(100%)	15(68,1%)

Tableau 15 : réductions posologiques

Pour s'assurer de la comparabilité des différents groupes de patients étudiés, nous avons défini la réduction de posologie, comme la nécessité de diminuer la posologie d'au moins une des drogues prescrites selon le schéma thérapeutique, en cours de traitement. Une adaptation posologique lors de l'instauration du schéma, selon le poids ou la fonction rénale par exemple, n'était pas prise en compte dans l'analyse.

Lorsqu'on regarde la proportion de patients ayant eu besoin de diminuer les posologies des traitements d'au moins un palier (selon le schéma de Palumbo et al présenté en annexe 4), 53,9% des patients ont nécessité une réduction de posologie en première ligne.

Ce pourcentage tend à augmenter avec la période de traitement, passant de 42,4 % des patients entre 1991 et 2000, à 47,7 % puis 66,2%.

On remarque cependant que la nécessité de réduction posologique diminue avec le nombre de lignes thérapeutiques, diminuant à 48,4 % en 2^e ligne, puis 42,6 % et enfin 31,8 % en 4^e ligne.

Cette évolution est également retrouvée pour les deux périodes de traitement les plus récentes.

7.11. Analyse de la rechute :

Figure 13 : PFS en deuxième ligne

L'évaluation de la PFS2, c'est à dire la survie sans progression en 2^e ligne de traitement, montre une durée médiane de réponse de 9,4 mois sur l'ensemble de la population évaluable. Ceci correspond à une diminution de 28,2 % par rapport à la PFS en première ligne.

8. Discussion :

L'augmentation de la médiane de survie globale passant de 14.8 à 25.1 mois entre les années 1990 et 2010, traduit une amélioration de la prise en charge de la pathologie myélomateuse chez le sujet âgé, cette augmentation ne pouvant être seulement expliquée par une élévation de l'espérance de vie.

Bien que notable, on assiste à un gain d'un peu moins de 12 mois de survie globale en médiane. Si l'on compare cette évolution à celle du sujet « jeune », il existe cependant un décalage, la survie globale médiane chez le sujet jeune étant passée de 20 mois (Montuoro et al 1990(5)) à 4.5 ans en 2013 selon le dernier rapport de l'INVS(2). Ces chiffres étant encore sous évalués, compte tenu des essais thérapeutiques récents utilisant des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs du protéasome de 2^e ou 3^e génération. L'étude ASPIRE utilisant du CARFILZOMIB en première ligne montre une médiane de survie non atteinte à 48 mois chez le sujet jeune(6), avec un bénéfice à la poursuite du traitement(7).

L'augmentation de la survie sans progression est beaucoup plus modeste, passant de 12 à 14.7 mois entre les années 1990 et 2010. Le décalage avec les sujets jeunes est donc encore plus marqué que pour la survie globale(8), la PFS en première ligne passant de 12 mois (9) à actuellement 36 mois en première ligne (SONNEVELD et al(10)).

Cette évolution asymétrique à travers le temps de la PFS et de l'OS, traduit une survie globale liée à un traitement comprenant plus de lignes thérapeutiques.

La problématique soulevée est celle de l'explication à ce décalage entre les sujets jeunes et les sujets âgés.

Au regard des facteurs pronostics de l'OS et de la PFS, on remarque que les éléments du score ISS ainsi qu'un score élevé impactent pour la plupart la survie globale.

On note déjà lors de l'analyse des caractéristiques des patients une forte proportion (80.3%) de score ISS 2 et ISS 3. Les patients âgés présenteraient donc une maladie avancée et ou de forte masse

tumorale lors du diagnostic, sous réserve d'éléments externes influençant la fonction rénale comme explicité précédemment. L'une des explications possible étant un retard au diagnostic de la pathologie myélomateuse, les signes d'alarme classiques que sont la fonction rénale, l'anémie ou les douleurs osseuses, amenant à pousser les explorations chez un sujet plus jeune, tendant à être sous-estimés chez le sujet âgé tant par les professionnels que par les patients.

Le PS reste le facteur pronostic le plus impactant sur la survie globale, avec un score pivot de 2. Au-delà, l'impact pronostic sur la survie globale est majeur. De manière paradoxale, le score de Charlson n'est pas significatif. En effet, plus que le nombre de comorbidités connues du patient, il semble plus judicieux de prendre en compte le nombre de comorbidités « évolutives » ou entraînant des hospitalisations.

Ces données montrent le caractère fondamental de l'évaluation gériatrique initiale, comme recommandé par la Société Française de Gériatrie et d'Oncogériatrie, afin d'évaluer la fragilité du patient et sa classification selon Balducci(11).

Du fait du caractère rétrospectif de notre travail et la période d'inclusion remontant avant 2000, nous n'avons pas pu intégrer les analyses d'évaluations gériatriques standardisées avec score ADL, IADL et TINETTI, les recommandations sur l'évaluation standardisée oncogériatrique au diagnostic de toute pathologie maligne ayant été établies ultérieurement. Ceci constitue une limite à l'interprétation des résultats de notre étude, le PS étant une évaluation par définition simple mais de facto incomplète de l'état général de la personne âgée.

L'IMWG(12) a récemment établi un score pronostic intégrant la fragilité dans la prise en charge du sujet âgé atteint de pathologie myélomateuse en reprenant 869 diagnostics. Les données issues de ce travail sont en accord avec celles que nous avons pu obtenir sur le plan de la survie globale. Cependant, si on regarde les caractéristiques initiales des patients dans le travail de l'IMWG, on remarque que les patients étudiés étaient beaucoup plus jeunes (54% des patients ayant moins de

75ans), et en meilleur état général (76% des patients ayant un PS inférieur à 2). Notre travail est donc plus proche de l'hétérogénéité de la population âgée.

Un élément discordant par rapport aux données de la littérature est la non significativité de l'obtention d'une réponse complète ou d'une réponse complète stringente. La plupart des études récentes vont dans le sens de l'importance de la profondeur de la réponse tant cytologique que cytométrique (paiva et al(13)). L'obtention d'une réponse profonde, y compris une maladie résiduelle négative en cytométrie en flux étant prédictive de survie. L'absence d'impact significatif tant sur l'OS que la PFS dans notre étude peut être expliquée par deux éléments potentiellement associés.

En premier lieu, le faible nombre de patients obtenant une RC ou RCS (22 patients dont 2 RCS sur l'ensemble de la cohorte analysée, dont 10 entre 2001 et 2010, 12 après 2011) traduit un probable manque de puissance en terme de profondeur de réponse. Tous les patients excellents répondeurs ayant été traités après 2001 (et surtout après 2011), le faible effectif de patients sur ce dernier sous-groupe représente un biais de sélection non contrôlable. En effet, compte tenu de l'amélioration de la PFS et de l'OS sur la dernière période de traitement, les patients les plus récents ayant atteint au moins une RC n'ont statistiquement pas encore rechuté, ce qui biaise nos résultats en sous évaluant l'impact de la RC et de la RCS. Lorsque l'on compare avec l'étude FIRST(14), le taux combiné de RC et RCS varie entre 17% et 22% selon le risque cytogénétique et le traitement reçu, soit le double de nos résultats. Cependant les populations ne sont pas strictement comparables du fait de la période de traitement, l'essai FIRST n'ayant pas inclus de patients avant 2000. De plus, les traitements reçus diffèrent, avec une part majoritaire de patients ayant pu bénéficier d'IMIDS de deuxième génération.

L'autre explication potentielle est celle d'une surexpression des toxicités chez les patients en RC et RCS modifiant la survie globale et la survie sans progression. Cette hypothèse n'est cependant pas confirmée lorsque l'on regarde les toxicités survenues chez ces patients. Bien que l'on note la

survenue d'un décès toxique suite au traitement sur les 22 patients (soit 4.5% de mortalité toxique), les toxicités présentées par ailleurs ne sont pas différentes de celles de l'ensemble de la cohorte.

L'hypothèse la plus vraisemblable reste donc celle d'un manque de puissance statistique secondaire à un biais de sélection non contrôlable.

TOXICITE

La toxicité hématologique reste la toxicité principale dans notre analyse avec 37.8 % des patients en première ligne présentant une toxicité. Ces données sont cependant variables avec le temps, avec une diminution progressive selon les périodes de traitement. Cette évolution est expliquée par l'avènement de drogues moins hématotoxiques que les alkylants type ENDOXAN utilisées dans les années 90, connues pour être particulièrement cytopéniantes. Bien que connues, les toxicités hématologiques des IMiDs et des inhibiteurs du protéasome sont souvent moindres.

La toxicité hématologique est, par ailleurs, favorisée voire majorée par la présence de cytopénies préalables à la pathologie myélomateuse et le plus souvent polyfactorielles.

Si on prend pour référence la cytopénie la plus fréquente chez le sujet âgé, c'est à dire l'anémie, son incidence augmente avec l'âge. Si on fait abstraction des causes préalables à la pathologie hématologique maligne (insuffisance rénale, dénutrition et carence martiale), la mise sous traitement cytotoxique tend à décompenser une situation d'hématopoïèse basale le plus souvent stable mais insuffisante. Reppeto et al(15) ainsi que Abraham et al(16) décrivent dans leur travail de 2009 et 2013 l'importance des cytopénies sous traitement onco – hématologique estimée à 59 % des patients. Plusieurs mécanismes sont impliqués notamment une carence martiale relative, une altération du métabolisme du fer ou une réduction des apports suite aux toxicités digestives, ces phénomènes survenant de manière indépendante à l'infiltration médullaire propre à la pathologie myélomateuse.

Bien que non spécifiques au patient âgé, ces phénomènes étant retrouvés également en oncologie solide et chez les sujets plus jeunes, ils impactent fortement la qualité de vie sous traitement.

Abraham, Repetto et Dharmarajan(17) décrivent tous les trois l'impact gérontologique de l'anémie induite par les traitements avec majoration du risque de chute et de fracture fémorale secondaire, la majoration des autres toxicités non hématologiques en cas d'anémie. Ce phénomène survient indépendamment du contexte comorbide du patient mais en majorant l'impact sur l'état général et l'autonomie. L'utilisation de facteurs de croissance tend à diminuer l'impact des cytopénies toxiques avec une réduction de mortalité désormais largement établie.

Un point non évalué par notre travail est la survenue de myélodysplasies secondaires ou démasquées par la mise sous traitement. L'étude initiale du myélogramme, ainsi que la cytogénétique lorsqu'elle était réalisée, étant « focalisée » sur la pathologie myélomateuse, nous ne disposons donc pas de données suffisantes pour être exploitables. Il est probable que ces événements soient sous évalués et puissent impacter d'avantage la tolérance du traitement. Ce développement d'une deuxième pathologie hématologique est un phénomène connu (Cooper et al (18)) mais sous-évalué chez le sujet âgé compte tenu de la survie attendue des patients. L'équipe de McNERMEY(19) a récemment évalué l'impact oncogène des traitements hématologiques avec une incidence d'éléments hématopoïétiques clonaux à 5 ans touchant jusqu'à 70 % des patients. Bien que ces données soient issues d'analyse chez les sujets jeunes, l'amélioration de la survie attendue dans les années à venir avec l'utilisation de nouvelles drogues et la mise en place des IMiDs en première ligne chez le sujet âgé doivent faire porter un regard attentif à ces complications hématologiques toxiques, surtout chez un patient préalablement traité .

La toxicité thrombotique observée dans notre travail s'avère relativement faible (inférieure à 10%). Lorsque l'on compare à la survenue d'évènements thromboemboliques en situation oncologique générale, on estime que 15 à 20% des patients atteints d'une pathologie néoplasique au sens général présenteront une thrombose veineuse et/ou une embolie pulmonaire. Il s'agit de la deuxième cause de

décès en oncohématologie. En parallèle, l'exposition à l'association IMiDS et corticothérapie est connue pourvoyeuse d'évènements thromboemboliques. (20)

Au regard de la méta-analyse évoquée ci-dessus, la toxicité thrombotique semble superposable aux données de la littérature chez l'ensemble de la population de patients atteints de myélome.

Compte tenu de l'augmentation de la prévalence et de l'incidence de survenue d'évènements thromboemboliques avec le vieillissement(21)(22), on devrait théoriquement assister à une surreprésentation de tels évènements dans notre étude, ce qui n'est pas le cas.

La faible survenue de toxicité thrombotique dans notre travail est vraisemblablement liée aux indications antérieures de traitements anti thrombotiques (tant artérielles que veineuses) chez des patients âgés avec comorbidités notamment cardiovasculaires. Nous ne disposons malheureusement pas de données suffisantes quant au type de traitement prescrit et notamment la part de patients sous anti vitamine K ou anticoagulants oraux directs (pour les patients traités après 2010).

La toxicité neurologique varie autour de 15% dans notre cohorte, avec une gravité acceptable (majoritairement inférieure ou égale au grade 2). Ces chiffres sont relativement inférieurs aux données de la littérature (23).

Comme précisé précédemment, il existe un biais de sélection lié à la période de traitement, les patients les plus anciens n'ayant pas pu être exposés aux drogues les plus pourvoyeuses de neuropathie (THALIDOMIDE et BORTEZOMIB).

Cette faible représentation reste cependant présente, bien que moins marquée, chez les patients les plus récents et donc exposés au Bortézomib. De plus, compte tenu des comorbidités des patients potentiellement pourvoyeuses de neuropathies (en particulier diabète de type 2), la toxicité attendue devrait être plus importante et plus grave. On peut suspecter un biais de recueil lié à une sous expression des phénomènes neuropathiques subjectifs (dysesthésies) par les patients. Il a en effet été montré que les patients âgés, bien que présentant un taux de neuropathie plus important que les sujets

plus jeunes, en ressentent moins l'impact sur leur qualité de vie comme décrit dans le travail de Van der Poel. Ceci peut amener à une sous déclaration voire sous-évaluation des phénomènes de toxicité neuropathique(24).

La dernière toxicité que nous voulons développer est la toxicité infectieuse. Il s'agit dans notre travail de la toxicité la plus pourvoyeuse de mortalité. Sa survenue est favorisée de manière polyfactorielle par les toxicités hématologiques et muqueuses des traitements, l'immunodépression liée à l'infiltration médullaire et la parésie immunitaire myélomateuse, ainsi que l'altération de la réponse immune liée à l'âge (ou immuno-sénescence).

La simple altération de la réponse immunitaire liée au vieillissement physiologique de l'individu est responsable d'une surmortalité en cas d'épisode infectieux et ce, même en l'absence de pathologie sous-jacente comme décrit dans le modèle d'infection respiratoire de Thompson et al(25). On assiste à une modification de la réponse adaptative de manière physiologique avec maintien de la production cellulaire innée avec cependant une modification de la sécrétion cytokinique vers un état pro inflammatoire (Shaw et al(26) Goronzy et al(27)). Ce vieillissement du système immunitaire est l'un des facteurs expliquant la mauvaise réponse de la population âgée aux préventions vaccinales ainsi que la survenue d'états pro inflammatoires plus prononcés lors de sepsis. Cette perte relative de la balance anti-inflammatoire est responsable de tableaux septiques plus importants par amplification partiellement incontrôlée de la réponse inflammatoire chez le sujet âgé. Ces phénomènes tendent à expliquer la mortalité liée à la toxicité infectieuse dans notre travail et ce hors de tout contexte hématologique pathologique. La quasi-totalité des infections graves (grade 3 ou supérieur) se sont révélées être des infections d'origine respiratoire, sans pour autant pouvoir mettre en évidence un agent infectieux particulier. La survenue d'une pneumopathie est un mode de révélation fréquent d'un déficit immunitaire humoral (inné ou acquis). La survenue d'une immunoparésie liée à la prolifération plasmocytaire clonale favorise donc la survenue d'infections respiratoires, avec un effet délétère sur la morbidité et la mortalité, qui en sera majoré chez le sujet âgé. L'utilisation concomitante de traitements

corticostéroïdes (ou immunomodulateurs comme les IMiDs) favorise encore davantage ce phénomène en altérant l'immunité innée normalement peu impactée par le vieillissement.

L'évolution de la toxicité infectieuse au cours du temps dans notre travail (diminution du taux moyen d'infections avec la période de traitement mais la persistance des événements graves) est ici expliquée par la modification des schémas thérapeutiques au profit de drogues moins toxiques sur le plan hématologique que les alkylants mais ayant un impact immunitaire persistant, à savoir les IMiDs (Quach et al(28)).

Le THALIDOMIDE et ses dérivés le LENALIDOMIDE et le POMALIDOMIDE ont démontré une modification de la réaction inflammatoire via la régulation du TNF et anti-angiogénèse dans le modèle infectieux de la lèpre nodulaire. En parallèle, ils modulent l'activation lymphocytaire T et NK, permettant une action antitumorale par modulation du micro environnement cellulaire. Cette activation lymphocytaire est cependant complexe in vivo avec la mise en jeu d'une orientation vers une réponse TH1 immunogène et une diminution de la réponse TH2 tolérogène, expliquant l'action anti-tumorale par restauration partielle de l'immunoparésie myélomateuse. En parallèle, l'équipe de Sakamaki(29) démontre une action potentielle via l'inhibition de l'immunosuppression médiée par les cellules myéloïdes suppressives .

Cette modulation est certes bénéfique sur le plan tumoral mais délétère sur le plan de la réponse anti-infectieuse avec un phénotype hyper inflammatoire. Sur un terrain de patient âgé ayant déjà tendance à orienter sa réponse immunitaire vers un état pro-inflammatoire, on peut donc partiellement expliquer la survenue d'évènements infectieux comparativement plus graves et mortels, avec un accroissement de la sarcopénie secondaire à l'état inflammatoire (30).

Ces données sont confortées par le travail de DUMONTET et al. Cette équipe a analysé en post publication les données de toxicité infectieuse de l'étude FIRST, qui compare un traitement de première ligne par REVLIMID DEXAMETHASONE (en continu jusqu'à progression ou pendant 18 mois)

versus MELPHALAN PREDNISON THALIDOMIDE chez des sujets inéligibles à une intensification par autogreffe. Le taux global d'infections était à 18 mois de 65,4 % dont 21,1 % de grade supérieur à 3. Ces chiffres sont plus élevés que ceux décrits dans notre travail, cette différence pouvant s'expliquer par le caractère rétrospectif de notre étude versus prospectif dans l'essai FIRST, traduisant une probable sous-évaluation par biais de déclaration. Quand on regarde en détail selon le type de traitement reçu, il est noté une différence significative en défaveur du bras protocolaire, entre le REVLIMID DEXAMETHASONE (peu importe le mode d'administration) et le schéma contrôle, tant pour le nombre absolu d'événements que pour la sévérité des infections (69,4 % vs 57,5 %, $p < 0,0001$, et 22,6 % vs 18,1 % $p = 0,04$ respectivement).

La majorité des infections survient dans les 4 premiers mois de traitement, faisant évoquer une action combinée de l'immunodépression liée à l'infiltration médullaire initiale, avec l'action pro-inflammatoire des IMiDs de deuxième génération. Cette conjonction majeure la survenue quantitative d'infections. La limite à l'interprétation de ces résultats est l'impact de l'utilisation de la DEXAMETHASONE versus la PREDNISON, qui biaise la comparabilité des deux groupes, les doses de corticostéroïdes étant non équivalentes.

HOSPITALISATIONS

Le nombre d'hospitalisations au cours du traitement, en ne considérant que les hospitalisations de 24 heures et au moins d'une nuit, est estimé dans notre travail à 186 hospitalisations lors de la première ligne de traitement.

Ces hospitalisations sont responsables à la fois d'une conséquence médico-économique importante, ainsi que d'une perte d'autonomie régulière pour les patients âgés de plus de 75 ans.

La probabilité d'hospitalisation pour un patient s'élève à 56,5% ce qui est non négligeable compte tenu des conséquences gériatriques potentielles.

Suite à sa première hospitalisation, le patient présentera en moyenne 1,4 hospitalisations au cours de son traitement de première ligne.

Le nombre absolu d'hospitalisations diminue au fur et à mesure des lignes thérapeutiques, sous réserve de la diminution en parallèle de la population étudiable.

Notre travail est, à notre connaissance, un des seuls évaluant la probabilité d'hospitalisation ainsi que l'impact médico-économique des traitements du myélome chez le sujet âgé.

Le travail réalisé par l'équipe de gérontologie clinique du CHU de Nantes (DICKES-SOTTY et al(31)) sur le devenir des patients de plus de 75 ans ne présentant pas de troubles cognitifs majeurs, dans les suites d'une hospitalisation en court séjour gériatrique pour chute, retrouve un taux de décès à six mois à 14,9%. 39,7%des patients ont été réhospitalisés dans les suites.

Suite à cette hospitalisation, 25,8 % des patients ont dû changer de lieu de vie dans les six mois suivant l'hospitalisation.

Ce travail met en lumière l'importance et surtout l'impact tant sur la qualité de vie, que sur le pronostic global d'un patient de gérontologie, des suites d'une hospitalisation.

Certes le motif d'hospitalisation (chute au domicile), est un motif connu comme étant pourvoyeur de morbi-mortalité chez les personnes âgées. La survenue d'une hospitalisation pour complications d'un traitement carcinologique/hématologique chez une personne âgée est vraisemblablement pourvoyeuse de morbi-modalité de manière assez parallèle. Nous mettons ici en lumière l'importance primordiale d'une anticipation des complications du traitement chez la personne âgée.

L'équipe de Birmingham (30) démontre dans son travail de 2018 l'impact sur la masse musculaire d'une hospitalisation chez la personne âgée.

La sarcopénie secondaire à une hospitalisation est pourvoyeuse de morbi-mortalité de manière importante, avec une majoration du risque d'admission en secteur de soins intensifs.

Les facteurs pronostics de survenue d'une sarcopénie suite à une hospitalisation comprenaient la présence d'un syndrome inflammatoire systémique/sepsis, l'utilisation de traitements corticostéroïdes ainsi que l'utilisation d'antibiotiques.

Ces facteurs pronostics étant retrouvés de manière quasi constante chez les patients âgés atteints d'un myélome, traités par corticothérapie au long cours.

L'utilisation de traitements potentiellement pourvoyeurs de complications requérant une hospitalisation (infection, complication hématologique imposant des transfusions itératives), est effectivement à évaluer après discussion avec le patient, évaluation de son autonomie au domicile et de sa réserve fonctionnelle en cas de complication.

TYPE DE TRAITEMENT

Au regard du type du traitement reçu par les patients, il faut distinguer deux axes principaux d'analyse, en premier lieu les classes de drogues utilisées puis leur association ou non en schémas combinés.

Compte tenu de la nature rétrospective de notre travail et de la longue durée de suivi sur l'ensemble de notre cohorte, il est difficile de pouvoir obtenir une comparaison fine des différents protocoles de traitement du fait de la variabilité temporelle de l'utilisation de chaque molécule.

Si on regarde en premier lieu les classes thérapeutiques utilisées, l'utilisation des corticoïdes reste la pierre angulaire de l'arsenal thérapeutique tout au long de notre étude, presque la totalité des patients en bénéficiant à chaque ligne thérapeutique. Il est à noter que le type de corticoïde utilisé se modifie cependant avec le temps, passant de schémas intraveineux par boli hautes doses de METHYLPREDNISOLONE à la DEXAMETHASONE per os en bloc séquentiel. Ce changement est lié l'impact majeur de la DEXAMETHASONE dans le schéma VAD utilisé au début des années 1990.

L'équipe d'Alexanian et al ayant démontré que 41 % de la fonte tumorale était le fait de l'action seule de la DEXAMETHASONE.

Les alkylants en particulier le CYCLOPHOSPHAMIDE et plus récemment la BENDAMUSTINE ont marqué l'histoire thérapeutique du myélome du sujet âgé. Initialement en bolus intraveineux de CYCLOPHOSPHAMIDE, le relais sur un schéma oral à faibles doses (en continu ou non) a permis un maintien des patients âgés en ambulatoire avec un profil de toxicité acceptable. Sa forte utilisation sur la période de 1990 à 2000 est expliquée par l'absence d'alternative thérapeutique viable sur ladite période du fait des restrictions d'utilisation des IMIDS et en particulier du THALIDOMIDE. Cette classe thérapeutique reste utilisée au fur et à mesure des lignes thérapeutiques et du temps dans notre étude mais avec une place moindre, notamment en première ligne où l'on assiste à un décalage de son utilisation vers les lignes ultérieures au profit de drogues plus récentes.

La classe des anticorps monoclonaux reste dans notre étude très marginale, réservée aux essais thérapeutiques. Son utilisation est cependant biaisée par les études récentes ELOQUENT et MAIA, ayant permis aux patients de bénéficier soit de l'ELOTUZUMAB ou du DARATUMUMAB, de nombreux patients ayant été inclus dans les deux centres, en dehors de notre étude. Les inclusions étant encore en cours après la date de fin d'inclusion de notre travail, nous ne pouvons donc pas disposer d'assez d'informations pour en analyser l'impact. Au vu des résultats publiés des études utilisant cette classe thérapeutique chez le sujet âgé et de leur excellente tolérance clinico-biologique (32), il est judicieux d'interpréter les résultats de notre étude sur la période au-delà de 2015 avec recul. L'étude ALCYONE, menée par l'équipe des Pr MATEOS et SAN MIGUEL, est la première à spécifiquement évaluer l'impact du traitement de référence par MPV associé ou non à du DARATUMUMAB chez des sujets inéligibles à l'autogreffe et notamment des sujets âgés de plus de 75 ans. Bien que la population la plus âgée ne représente qu'une faible part de l'effectif de l'étude (29,7 et 30,1%) et qu'il s'agisse de sujets en bon état général (aucun patient ne présente un PS supérieur à 3), l'impact du DARATUMUMAB sur la PFS est indéniable, avec une médiane non atteinte à 27 mois versus 18,1 mois, avec un OVERALL RESPONSE RATE de plus de 90 %. De plus, cet avantage est

maintenu dans les sous-groupes à haut risque cytogénétique. La toxicité est par ailleurs superposable au groupe contrôle. Nous avons donc la première mise en évidence de l'intérêt des anticorps monoclonaux chez le sujet âgé, et ce dès la première ligne.

Les inhibiteurs du protéasome, ici représentés majoritairement par le BORTEZOMIB et de manière plus anecdotique par le CARFILZOMIB, marquent un tournant évolutif de la thérapeutique du myélome. Du fait de leur disponibilité à partir des années 2000, il existe de facto une forte différence entre la période 1990 à 2000 et les périodes suivantes. L'utilisation du BORTEZOMIB initialement intraveineuse s'est rapidement modifiée pour une voie d'administration sous cutanée, mieux tolérée sur le plan neurologique. La forte augmentation de l'utilisation de cette classe thérapeutique entre la période de 2001 à 2010 et la période suivante démontre une modification de la place thérapeutique de cette classe vers la première ligne.

Les IMIDS suivent une évolution assez comparable aux inhibiteurs du protéasome avec une très faible utilisation entre 1990 et 2000 en lien avec l'apparition du THALIDOMIDE en 2^e ligne de traitement dans le cadre des essais thérapeutiques de l'IFM. Leur place initialement en 2^e ligne se déplace ensuite rapidement en 1^e ligne avec l'utilisation du schéma MPT au courant des années 2000. L'arrivée sur le marché des IMIDS dits de 2^e et 3^e génération comme le LENALIDOMIDE et le POMALIDOMIDE poursuit l'impact fort de cette classe thérapeutique avec désormais une AMM en première ligne du LENALIDOMIDE chez le sujet âgé, suite à l'essai FIRST et l'utilisation du POMALIDOMIDE à partir de la 3^e ligne thérapeutique.

Si l'on porte notre attention sur les schémas thérapeutiques utilisés au cours du temps, le point essentiel est celui de l'utilisation de thérapies combinées (doublets ou triplets). Six grandes études ont démontré l'avantage en terme de réponse et de survie globale d'associations triples versus doublets (33) (34) (35) (36) (4,37). Ces données ont permis d'établir dans le courant des années 2000 le schéma

MPT comme standard de traitement du sujet âgé ou inéligible à l'autogreffe. Ce schéma sera par la suite remplacé par le MPV suite à l'étude VISTA de l'équipe espagnole. Ces données sont retrouvées dans notre étude, une large majorité de patients recevant du MPT en première ligne puis du MPV suite à la publication espagnole. Il faut cependant garder un regard critique sur les données de toxicités.

Niesvizky(38) et al et Magarotto et al(39), ont respectivement démontré une équivalence de survie et de réponse avec une moindre toxicité d'un doublet comprenant du BORTEZOMIB versus triplet avec adjonction de THALIDOMIDE ou de MELPHALAN, chez les sujets âgés fragiles. Des données similaires sont retrouvées dans le travail de Larocca et al(40) avec un gain de survie au prix d'une plus forte toxicité, notamment hématologique. Il semble donc judicieux et justifié de ne proposer un schéma en trithérapie qu'aux sujets les plus robustes, les moins comorbides et ayant le plus de réserves fonctionnelles. Ces patients se rapprochant des sujets plus jeunes sur le plan physiologique, ils bénéficieront le plus de schémas « intensifs ».

Les traitements les plus récents ne sont malheureusement pas étudiés de manière précise dans notre travail du fait du faible nombre de patients exposés. Il semble cependant exister une nette tendance à l'amélioration de la PFS en première ligne pour les patients ayant reçu un schéma type KRd ou RevDex. Les trois patients ayant reçu du KRd ont une PFS moyenne en première ligne de 24 mois soit 10 mois de plus que le reste de la période la plus récente. Le patient ayant pu bénéficier du DARATUMUMAB n'a pas encore rechuté à 2.5 ans du début de traitement soit la plus longue PFS de l'ensemble de la cohorte. Les données de notre étude sont donc malheureusement sous évaluées pour la cohorte la plus récente. Il est fortement probable qu'une réactualisation en 2019 ou 2020 améliore encore la progression en termes de PFS et d'OS.

Ces études montrent de manière forte l'impact de l'hétérogénéité de la population âgée atteinte de myélome sur le choix du traitement. Une méta analyse de l'équipe de LAROCCA(41), publiée en 2018 et reprenant les principales grandes études ayant étudié les patients âgés, démontre l'intérêt des

schémas intensifs par trithérapie, avec un gain de survie globale, de survie sans progression et de réponse objective, au prix d'une majoration de la sévérité des effets indésirables. Si on intègre en variable les différents scores de fragilité développés par l'IMWG et l'équipe de la MAYO CLINIC, les recommandations finales formulées confortent les conclusions de notre travail sur l'adaptation du schéma thérapeutique à une évaluation gériatrique standardisée.

REDUCTIONS DE DOSES

La nécessité d'adaptation posologique dans notre travail est importante, une majorité des patients la requérant dès la première ligne thérapeutique. Afin d'éviter au maximum les biais de confusion, nous n'avons considéré que les adaptations en cours de traitement.

La quasi-totalité des modifications était liée à une toxicité rapportée précédemment ou une intolérance du patient sur le plan général.

Ce phénomène traduit la forte variabilité pharmacocinétique chez le sujet âgé, en l'absence de toute insuffisance rénale d'origine myélomateuse. La modification de l'absorption des traitements oraux liée à l'hypo-acidité gastrique ou les altérations muqueuses, la modification du volume de distribution liée à la sarcopénie et l'inversion du rapport masse grasse /masse maigre modulant la concentration intra corporelle des drogues intraveineuses rendent l'étude de la pharmacocinétique difficile chez cette population. L'équipe de l'institut Curie décrit largement ces phénomènes en oncologie solide(42). L'émergence rapide de nouvelles classes thérapeutiques pour la pathologie myélomateuse chez le sujet jeune sur ces vingt dernières années nous a permis d'améliorer la réponse tumorale au traitement. Cependant les données pharmacocinétiques chez le sujet âgé n'ont pu être disponibles que secondairement, expliquant de fait la diminution des adaptations posologiques au fur et à mesure des lignes thérapeutiques mais la nette variation selon la période de traitement.

Une autre variable à considérer est celle des interactions médicamenteuses chez une population de patients polypathologiques et donc polymédiqués. On estime que plus de 50 % des patients de plus de 70 ans reçoivent en moyenne cinq médicaments à « l'état de base ».

L'adjonction de thérapeutiques antitumorales à index thérapeutique étroit comme les alkylants ou les IMiDs ainsi que les co-médications associées (antiémétiques, prophylaxies infectieuses) sur ce terrain, augmentent de facto le risque d'interaction médicamenteuse et donc de toxicité. Le choix du protocole de soins doit donc être guidé par la pathologie elle-même (avec son histoire hématologique), le patient avec sa capacité d'élimination rénale ou hépatique et son terrain médicamenteux, quitte à « simplifier l'ordonnance » des médicaments les moins indispensables.

9. Conclusion

Notre travail démontre les progrès réalisés dans la prise en charge des patients très âgés atteints d'une pathologie myélomateuse sur les vingt-cinq dernières années. L'amélioration tant de la survie globale que de la survie sans progression est liée à l'évolution des schémas thérapeutiques avec l'avènement des immunomodulateurs et en particulier les IMiDs, la révolution des inhibiteurs du protéasome et plus récemment les anticorps monoclonaux. Ce progrès doit cependant être analysé avec critique, au regard de l'hétérogénéité de la population âgée en situation de vie réelle, qui contraste avec la sélection des patients âgés participant aux essais cliniques.

L'importance d'une évaluation gériatrique globale et complète, prend désormais une place centrale dans le choix de la stratégie thérapeutique de nos patients, compte tenu de la gamme de traitements disponibles.

À l'heure où l'impact médico-économique des traitements onco-hématologiques est de plus en plus critiqué et analysé, il apparaît essentiel de replacer nos décisions de traitement en situation de pratique quotidienne et de vie réelle.

Notre travail, bien que limité par son caractère rétrospectif, met en lumière l'impact sur la qualité de vie et le confort de nos patients. Ces données doivent être étendues sur un effectif plus important, en particulier de manière multicentrique, afin de pouvoir enrichir l'expérience grandissante

de l'onco-gériatrie. Ce nouvel aspect de notre pratique, bien que se restreignant au crépuscule de la vie, reste cependant plein d'avenir.

10. Annexes

ANNEXE 1 : score ISS

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	β_2 -microglobuline < 3,5 mg/L et Albumine > 3,5 g/dL	β_2 -microglobuline < 3,5 mg/L et albumine < 3,5 g/dL ou 3,5 mg/L < β_2 -microglobuline < 5,5 mg/L	β_2 -microglobuline > 5,5 mg/L
Survie médiane ¹⁶	62 mois	45 mois	29 mois

ANNEXE2 : GRADIFICATION DE LA TOXICITE SELON L'OMS

Toxicité	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Hématologique					
(Adulte) Hémoglobine	= 11 g/100 ml ou = 6,8 mmol/l	9,5-10,9 g/100 ml ou 5,6-6,7 mmol/l	8-9,4 g/100 ml ou 4,95-5,5 mmol/l	6,5-7,9 g/100 ml ou 4-4,9 mmol/l	< 6,5 g/100ml ou < 4 mmol/l
Leucocytes (× 1000/mm ³)	= 4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	< 1
Polyneutrophiles (× 1000/mm ³)	= 2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquettes (× 1000/mm ³)	= 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Très importante
Gastro-intestinale					
Bilirubine	< 1,25 × N(a)	1,25-2,5 × N	2,6-5 × N	5,1-10 × N	> 10 × N
Transaminases	< 1,25 × N(a)	1,25-2,5 × N	2,6-5 × N	5,1-10 × N	> 10 × N
Phosphatases alcalines	< 1,25 × N(a)	1,25-2,5 × N	2,6-5 × N	5,1-10 × N	> 10 × N
Muqueuse buccale	Sans changement	Douleurs, ulcères	Érythèmes, ulcères Alimentation impossible	Ulcération Alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant traitement antiémétique	Vomissements incoercibles
Urinaire					
Protéinurie	Absence	1 + < 0,3 g/100 ml	2 + 3 + 0,3-1 g/100 ml	4 + > 1 g/100 ml	Syndrome néphrotique
Hématurie	Absence	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillot	Anurie
Pulmonaire	Absence	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
Fièvre médicamenteuse	Absence	< 38 °C	38 °C- 40 °C	> 40 °C	Fièvre avec hypotension
Réaction allergique	Absence	Oedème	Bronchospasme n'appelant pas réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique
Cutanée	Absence	Érythème	Desquamation Vésicules Prurit	Suintement Desquamation Ulcération	Dermatite exfoliative Nécrose appelant exérèse
Alopécie	Absence	Minime	Modérée par plaques	Complète mais réversible	Alopécie irréversible
Infectieuse	Aucune	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
Neurologique					
Etat de conscience	Vigile	Assoupissements	Somnolence < 50% des heures d'éveil	Somnolence > 50% des heures d'éveil	Coma
Périphérique	Absence	Paresthésie et/ou diminution des réflexes tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	Paralyse
Constipation (b)	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissements
Douleur (c)	Absence	Légère	Modérée	Sévère	Intolérable
Cardiaque	Absence	Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement (à détailler)	Nécessitant l'arrêt du traitement (à détailler)		

(a) N = Limite supérieure de la valeur normale ; (b) A l'exclusion des ralentissements de transit secondaires à l'emploi de narcotiques.

(c) Seules sont à considérer les douleurs en rapport avec le traitement et non les douleurs liées à la maladie

ANNEXE3 : SCORE DE COMORBIDITE SELON CHARLSON

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only) Congestive heart failure Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm ≥ 6 cm) Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA Dementia Chronic pulmonary disease Connective tissue disease Peptic ulcer disease Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis)
2	Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone) Hemiplegia Moderate or severe renal disease Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes) Tumor without metastases (exclude if >5 y from diagnosis) Leukemia (acute or chronic) Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumor AIDS (not just HIV positive)

ANNEXE 4 : ADAPTATION POSOLOGIQUE SELON PALUMBO ET ANDERSON

Table 4. Treatment algorithm for elderly frail patients (adapted from Palumbo and Anderson⁶)

Risk factors
<ul style="list-style-type: none"> • Age over 75 years • Mild, moderate or severe frailty: patients needing help for household tasks and personal care* • Comorbidities: <ul style="list-style-type: none"> cardiac dysfunction pulmonary dysfunction hepatic dysfunction renal dysfunction

GO-GO	MODERATE-GO	SLOW-GO
No risk factors	At least one risk factor	At least one risk factor plus occurrence of grade 3-4 non-hematologic AE
↓	↓	↓
DOSE LEVEL 0	DOSE LEVEL -1	DOSE LEVEL -2

Agent	DOSE LEVEL 0	DOSE LEVEL -1	DOSE LEVEL -2
Dexamethasone	40 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wks	20 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wks	10 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wks
Melphalan	0.25 mg/kg or 9 mg/m ² d 1-4 / 4-6 wks	0.18 mg/kg or 7.5 mg/m ² d 1-4 / 4-6 wks	0.13 mg/kg or 5 mg/m ² d 1-4 / 4-6 wks
Thalidomide	100 mg/d	50 mg/d	50 mg qod
Lenalidomide	25 mg/d d 1-21 / 4 wks	15 mg/d d 1-21 / 4 wks	10 mg/d d 1-21 / 4 wks
Bortezomib	1.3 mg/m ² twice weekly d 1,4,8,11 / 3 wks	1.3 mg/m ² once weekly d 1,8,15,22 / 5 wks	1.0 mg/m ² once weekly d 1,8,15,22 / 5 wks
Prednisone	60 mg/m ² d 1-4 or 50 mg qod	30 mg/m ² d 1-4 or 25 mg qod	15 mg/m ² d 1-4 or 12.5 mg qod
Cyclophosphamide	100 mg/d d1-21 / 4 wks or 300 mg/m ² /d d 1,8,15 / 4 wks	50 mg/d d 1-21 / 4 wks or 150 mg/m ² /d D 1,8,15 / 4 wks	50 mg qod d 1-21 / 4 wks or 75 mg/m ² /d d 1,8,15 / 4 wks

*Details reported in Table 1.

AE indicates adverse event; d, day; wk, week; and qod, every other day.

11. Bibliographie

1. GUIALDMYE12.pdf.
2. surviue myelome has.pdf.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* nov 2014;15(12):e538-48.
4. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Blade J, Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood.* 27 oct 2011;118(17):4519-29.
5. Montuoro A, De Rosa L, De Blasio A, Pacilli L, Petti N, De Laurenzi A. Alpha-2a-interferon/melphalan/prednisone versus melphalan/prednisone in previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* nov 1990;76(3):365-8.
6. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 8 janv 2015;372(2):142-52.
7. Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger W, Mateos M-V, et al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol* [Internet]. déc 2018 [cité 9 juill 2018];11(1). Disponible sur: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-018-0583-7>
8. Femand J-P, Chevret S, Ravaud P, Mariette X, Brouet J-C. High-Dose Chemoradiotherapy and Autologous Blood Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Results of a Phase II Trial Involving 63 Patients. :6.
9. Dimopoulos MA, Delasalle KB, Champlin R, Alexanian R. Cyclophosphamide and etoposide therapy with GM-CSF for VAD-resistant multiple myeloma. *Br J Haematol.* févr 1993;83(2):240-4.

10. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, et al. Bortezomib-Based Versus Nonbortezomib-Based Induction Treatment Before Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Phase III Randomized, Controlled Trials. *J Clin Oncol*. 10 sept 2013;31(26):3279-87.
11. Balducci L, Beghe C. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. sept 2000;35(3):147-54.
12. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, Zober A, Moller M, Reinhardt H, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica*. 1 sept 2016;101(9):1110-9.
13. Paiva B, Cedena M-T, Puig N, Arana P, Vidriales M-B, Cordon L, et al. Minimal residual disease monitoring and immune profiling in multiple myeloma in elderly patients. *Blood*. 23 juin 2016;127(25):3165-74.
14. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 18 janv 2018;131(3):301-10.
15. Repetto L. Incidence and clinical impact of chemotherapy induced myelotoxicity in cancer patients: An observational retrospective survey. *Crit Rev Oncol Hematol*. nov 2009;72(2):170-9.
16. Abraham I, MacDonald K, Tharmarajah S, Bokemeyer C, Ludwig H, Soubeyran P, et al. Modeling of treatment response to erythropoiesis-stimulating agents in older (age \geq 70years) and younger (age $<$ 70years) patients with cancer and anemia: Findings from the Anemia Cancer Treatment study. *J Geriatr Oncol*. avr 2013;4(2):196-201.
17. Dharmarajan TS, Pankratov A, Morris E, Qurashi S, Law G, Phillips S, et al. Anemia: Its Impact on Hospitalizations and Length of Hospital Stay in Nursing Home and Community Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. juin 2008;9(5):354-9.
18. Cooper JN, Young NS. Clonality in context: hematopoietic clones in their marrow environment. *Blood*. 30 nov 2017;130(22):2363-72.

19. McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer*. 24 août 2017;17(9):513-27.
20. REVLIMID-DDL.pdf.
21. Méan M, Aujesky D. Maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée. *Rev Médicale Suisse*. 2009;4.
22. Muret J, Desruennes E. Cancer et thrombose: physiopathologie, épidémiologie et particularités thérapeutiques. :11.
23. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. févr 2017;389(10068):519-27.
24. van der Poel MWM, Oerlemans S, Schouten HC, van de Poll-Franse LV. Elderly multiple myeloma patients experience less deterioration in health-related quality of life than younger patients compared to a normative population: a study from the population-based PROFILES registry. *Ann Hematol*. avr 2015;94(4):651-61.
25. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States. :8.
26. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. déc 2013;13(12):875-87.
27. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol*. mai 2013;14(5):428-36.
28. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia*. janv 2010;24(1):22-32.
29. Sakamaki I, Kwak LW, Cha S, Yi Q, Lerman B, Chen J, et al. Lenalidomide enhances the protective effect of a therapeutic vaccine and reverses immune

suppression in mice bearing established lymphomas. *Leukemia*. févr 2014;28(2):329-37.

30. Welch C, K. Hassan-Smith Z, A. Greig C, M. Lord J, A. Jackson T. Acute Sarcopenia Secondary to Hospitalisation - An Emerging Condition Affecting Older Adults. *Aging Dis*. 2018;9(1):151.
31. Dickes-Sotty H, Chevalet P, Fix M-H, Riaudel T, Serre-Sahel C, Ould-Aoudia V, et al. Six-months outcomes after admission in acute geriatric care unit secondary to a fall. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. déc 2012; (4):391–401.
32. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, Barlogie B. Primary Dexamethasone Treatment of Multiple Myeloma. :5.
33. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med*. 4 sept 2014;371(10):906-17.
34. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. janv 2016;17(1):27-38.
35. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 4 août 2011;118(5):1239-47.
36. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 8 févr 2018;378(6):518-28.
37. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent Overall Survival Benefit and No Increased Risk of Second Malignancies With Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. févr 2013;31(4):448-55.

38. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 20 nov 2015;33(33):3921-9.
39. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, Benevolo G, Patriarca F, Mina R, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 3 mars 2016;127(9):1102-8.
40. Larocca A, Bringhen S, Petrucci MT, Oliva S, Falcone AP, Caravita T, et al. A phase 2 study of three low-dose intensity subcutaneous bortezomib regimens in elderly frail patients with untreated multiple myeloma. *Leukemia*. juin 2016;30(6):1320-6.
41. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wäsch R, D'Agostino M, et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia* [Internet]. 25 avr 2018 [cité 9 juill 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41375-018-0142-9>
42. Rezaï K. Médicaments anticancéreux et sujet âgé. :88.

NOM : BESCOND

PRENOM : Charles

Titre de Thèse : Myélome du sujet âgé en situation de vie réelle, étude rétrospective multicentrique de 1990 à 2016

RESUME

INTRODUCTION : Le myélome est une pathologie touchant la population âgée. L'amélioration de la survie globale depuis 10 ans chez les sujets éligibles à la greffe ne semble pas se retranscrire chez les sujets les plus âgés. Ce travail étudie l'évolution de la survie globale et de la survie sans progression chez les sujets âgés porteurs d'un myélome multiple, de 1990 à 2016.

METHODE : 230 patients de plus de 75 ans porteurs d'un myélome ont été inclus de manière rétrospective et multicentrique.

RESULTATS : La survie globale progresse entre 1990 et 2013, de 14.8 mois en médiane à 25.1 mois, la survie sans progression passe de 12 mois en médiane à 14.7 mois. Le risque d'hospitalisation sous traitement est de 56.5%, avec un taux de toxicité cumulée (infectieuse, hématologique, neurologique et thrombotique) de 22%.

MOTS-CLES

MYÉLOME, PFS, OS, TOXICITÉ, IMiDs, INHIBITEURS DU PROTÉASOME

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Professeur Philippe MOREAU

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Professeur Philippe MOREAU

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET