



HAL
open science

Conventional chemotherapy for AML in older adults: impact on nutritional, cognitive and functional status

Claire Jouzier

► **To cite this version:**

Claire Jouzier. Conventional chemotherapy for AML in older adults: impact on nutritional, cognitive and functional status. Human health and pathology. 2020. dumas-03216022

HAL Id: dumas-03216022

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03216022>

Submitted on 3 May 2021

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine
Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

**CHIMIOThERAPIE CONVENTIONNELLE DES LEUCEMIES AIGÛES
MYELOÏDES DU SUJET AGE : IMPACT SUR LE STATUT NUTRITIONNEL,
COGNITIF ET FONCTIONNEL**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Claire JOUZIER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le 30/04/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Présidente du jury :

Madame le Professeur Sophie PARK

Membres :

Monsieur le Professeur Jean-Yves CAHN, directeur de thèse

Monsieur le Professeur Gaëtan GAVAZZI

Madame le Docteur Lysiane MOLINA

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Table des matières

Table des matières	6
Introduction générale	7
1) Leucémie aigüe myéloïde du sujet âgé	7
2) Possibilités thérapeutiques	8
3) L'évaluation gériatrique standardisée.....	9
4) EGS et leucémie aigüe myéloïde	10
5) Objectif de notre étude	11
Article	13
Abbreviations	14
Abstract	15
Résumé.....	16
Introduction.....	17
Patients and methods	18
Results	22
Discussion	24
Tables and figures	29
Conclusion	38
Références	40
Remerciements	44
Serment D'Hippocrate	50

Introduction générale

1) Leucémie aigüe myéloïde du sujet âgé

La leucémie aigüe myéloïde (LAM) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération de progéniteurs myéloïdes dans la moelle osseuse (MO). L'accumulation de cellules blastiques va entraîner une insuffisance médullaire, responsable de l'apparition de cytopénies sanguines. L'incidence de la LAM augmente avec l'âge, l'âge médian au diagnostic est de 68 ans avec un tiers des patients ayant 75 ans ou plus au moment du diagnostic [1]. Le pronostic des sujets âgés est moins bon que celui des sujets jeunes, avec une survie médiane généralement inférieure à 1 an [2]. Cette diminution importante de la survie est due aux caractéristiques biologiques de la maladie à cet âge, mais également aux particularités de ces patients. D'une part, les LAM du sujet âgé sont de plus mauvais pronostic, car fréquemment secondaires à un syndrome myélodysplasique ou à des traitements antérieurs, avec des caryotypes complexes et défavorables, et des anomalies moléculaires de mauvais pronostiques [3, 4]. Ces LAM seront donc plus résistantes à la chimiothérapie entraînant des taux de rémission complète (RC) moins importants et une diminution de la survie [5]. D'autre part, les patients âgés ne pourront pas forcément recevoir le traitement optimal du sujet jeune, associant une chimiothérapie intensive suivie si nécessaire d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), seuls traitements potentiellement curateurs [6]. En effet, l'augmentation du nombre de comorbidités et la diminution des réserves physiologiques liées à l'âge, peuvent rendre impossible l'administration de certains traitements ou entraîner une majoration des toxicités et une moins bonne tolérance, responsables d'une interruption du plan de traitement [7]. Pour toutes ces raisons, la survie des sujets âgés est diminuée et le choix thérapeutique difficile.

2) Possibilités thérapeutiques

Les sujets de plus de 60 ans présentant un diagnostic de LAM peuvent bénéficier de différents traitements : une chimiothérapie intensive, comprenant une cure d'induction (schéma 3 + 7 avec un traitement par anthracyclines et aracytine), suivi si besoin d'une allogreffe de CSH, comme pour les plus jeunes ; un traitement non intensif : agents hypométhylants ou de l'aracytine à faible dose, éventuellement associé à des thérapies ciblées telles que le venetoclax ; une inclusion dans un essai thérapeutique ; ou des soins de supports exclusifs [8, 9].

Actuellement, les recommandations pour le choix du traitement proposent de tenir compte des caractéristiques de la maladie et du patient : anomalies du caryotype, statut moléculaire, présence de comorbidités et de l'état général, évalué par l'échelle de statut de performance de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [6, 10]. Ces critères sont plus pertinents que l'âge chronologique seul du patient, mais ils ne permettent pas d'évaluer les réserves fonctionnelles des sujets âgés, et donc d'anticiper les toxicités des traitements, le retentissement sur l'autonomie et la qualité de vie, a fortiori chez les sujets les plus fragiles. Or l'objectif du traitement chez les sujets âgés est différent de celui des sujets jeunes, le traitement choisi doit permettre la meilleure survie possible tout en conservant une certaine autonomie et une qualité de vie satisfaisante. L'hétérogénéité de ces patients rend ce choix thérapeutique particulièrement compliqué et bien que plusieurs études aient montré la faisabilité de la chimiothérapie intensive chez le sujet âgé [11, 12] avec des résultats particulièrement intéressants, il est important de différencier les patients qui bénéficieront d'un traitement lourd, de ceux pour lesquels des traitements non intensifs ou des soins de supports exclusifs seront plus adaptés. Keplin et al. dans une étude de 2016 ont ainsi distingué trois types de patients : les patients dit « fit », « vulnérable » (ou fragile) et « unfit » [13] . Les patients « fit » pourront bénéficier d'une prise en charge maximale, équivalente à celle des sujets jeunes comportant une chimiothérapie d'induction suivie de cures de consolidation

avec ou sans allogreffe de CSH. Le traitement leur permettra une survie prolongée, avec une toxicité acceptable sans altération de la qualité de vie au long terme. Les patients « unfit » ne pourront pas recevoir de chimiothérapie intensive, en effet, compte tenu de leurs comorbidités et de leur état général, le risque de toxicité est trop important et la balance bénéfice/risque n'est pas en faveur d'un traitement lourd. Les patients « vulnérables » pourront bénéficier du traitement maximum, mais le risque de toxicités liées au traitement est important et leur surveillance doit être renforcée pour prévenir les complications et la perte d'autonomie. La distinction de ces trois groupes de patients est théorique et donc difficile et il est nécessaire de trouver d'autres critères, plus précis que l'ECOG ou les comorbidités pour aider le clinicien à choisir le traitement. Keplin et al. proposaient d'associer d'autres paramètres au score de performance de l'ECOG : l'évaluation des comorbidités, des statuts fonctionnel et cognitif et des performances physiques [13].

3) L'évaluation gériatrique standardisée

L'évaluation gériatrique standardisée (EGS), permet une évaluation globale, multidimensionnelle et interdisciplinaire, incluant différents domaines d'évaluation : analyse des comorbidités et de la polymédication, fonctionnelle (évaluation de l'autonomie et des performances physiques), psychologique (évaluation cognitive et de l'humeur), nutritionnelle et enfin socio-environnementale. Différentes échelles d'évaluations sont utilisées telles que le MNA (Mini Nutritional Assessment) pour le statut nutritionnel [14], les ADL (Activities of Daily Living) et IADL (Instrumental Activities of Daily Living) pour l'autonomie [15–18], le « Get Up and Go Test » [19], le Hand Grip Strength (force de préhension) [20], le test d'appui unipodal, la vitesse de marche, fréquemment regroupés dans le SPPB (Short Physical Performance Battery) pour la performance physique [21], le MMSE (Mini Mental State Examination) permettant l'analyse cognitive [22], ou le GDS (Geriatric Depression Scale) pour l'évaluation psychologique [23]. L'EGS a été validée dans la population générale [24],

et dans la population oncologique [25–28], où elle permet de prédire la morbi-mortalité, et la toxicité des traitements [29–31]. Elle peut être utilisée de deux manières différentes : au moment du diagnostic de la maladie, et au cours du suivi du patient. Au diagnostic, elle apporte des informations complémentaires à l'évaluation oncologique habituellement réalisée. Elle aidera à distinguer les différents groupes de patient : « fit », « vulnérable » et « unfit » et ainsi à réaliser une prise en charge personnalisée, en adaptant au mieux le choix thérapeutique. De plus, l'identification des fragilités permettra de proposer des interventions spécifiques, telles que l'activité physique, le support nutritionnel ou psychologique, qui seront complémentaires aux traitements oncologiques, et permettront une meilleure tolérance [32–34]. Au cours du suivi de la maladie, l'EGS permet l'analyse de l'impact des traitements et de la maladie sur des domaines tels que l'autonomie, la performance physique, l'état cognitif ou psychologique des patients. Ces données sont utiles car elles permettent de prédire le risque de perte d'autonomie et d'altération de la qualité de vie, qui sont des informations aussi importantes que la survie, a fortiori chez les sujets les plus âgés.

4) EGS et leucémie aigüe myéloïde

Plusieurs études ont montré la faisabilité de l'EGS *au diagnostic* de LAM [35–37] et avant une allogreffe de CSH [38, 39], ainsi que l'impact d'une défaillance dans certains domaines de l'EGS sur la survie [36–41]. Les données sont controversées, certaines études montrant qu'une atteinte de certains domaines de l'EGS, tels que la présence de troubles cognitifs [38, 40], une diminution du statut fonctionnel [36, 38, 39, 42], une altération des performances physiques [38, 40] ou la présence de nombreuses comorbidités [36, 41] semblent avoir un impact sur la survie. A l'inverse, une étude récente prospective ne retrouve pas d'impact des mesures de base de l'EGS sur la survie [37]. Ces discordances s'expliquent probablement par des populations hétérogènes, recevant des traitements d'intensité très variable : chimiothérapie intensive, thérapies non intensives, ou soins de supports exclusifs. D'autres

études se sont intéressées à l'impact de la LAM et de ses traitements sur l'EGS *au cours* du suivi des patients [37, 43–46]. Là encore, les données sont controversées pour des raisons identiques, certaines études trouvant un impact négatif de la LAM et de son traitement sur le statut fonctionnel et physique des patients [37, 43, 46], à l'inverse, d'autres études mettant en évidence un effet positif sur la qualité de vie, et notamment la fatigue ressentie, ainsi que sur le statut fonctionnel [44, 45]. Il semble donc nécessaire de continuer à étudier l'EGS chez les patients atteints de LAM, d'une part, pour mieux caractériser son utilité dans les différentes situations rencontrées : évaluation pré-chimiothérapie intensive, pré-allogreffe, pré-traitement non intensif. Et d'autre part, afin de mieux analyser l'impact des différents traitements des LAM du sujet âgé sur les statuts fonctionnel, nutritionnel, cognitif, psychologique, et sur la performance physique de ces patients, ce qui permettra d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie et l'autonomie des patients.

5) Objectif de notre étude

Nous avons analysé les données oncogériatriques recueillies dans l'essai LAMSA 2007 mené par le groupe FILO (essai randomisé prospectif multicentrique, National Clinical Trial n°00590837) [47]. Il évaluait l'impact de l'ajout de la lomustine à une chimiothérapie intensive standard d'induction et de consolidation associant cytarabine et idarubicine dans une population de sujets âgés de plus de 60 ans, considérés comme « fit », ayant un diagnostic de LAM sans caractéristiques cytogénétiques de mauvais pronostic. L'objectif principal était la survie à 2 ans. Les données oncogériatriques étaient recueillies au diagnostic et à 3 reprises au cours du traitement et du suivi des patients.

Nous avons évalué l'impact d'un traitement intensif de LAM sur le statut nutritionnel, cognitif, et fonctionnel des patients âgés de plus de 60 ans ayant un diagnostic de LAM *de novo*, traités dans le protocole LAMSA 2007. Nos objectifs secondaires étaient l'impact de la

présence d'une altération du statut nutritionnel, cognitif ou fonctionnel au diagnostic sur la survie globale, la survie sans événement et la survenue de toxicités au cours du traitement.

**Conventional chemotherapy for AML in older adults: impact on
nutritional, cognitive and functional status**

C. Jouzier¹, J-F. Hamel², P-Y. Dumas³, J. Delaunay⁴, C. Bonmati⁵, R. Guièze⁶, M. Hunault-Berger⁷, A. Banos⁸, B. Lioure⁹, M-C. Béné¹⁰, J-C. Ianotto¹¹, M. Ojeda-Uribe¹², N. Fegueur¹³, M. Bernard¹⁴, E. Jourdan¹⁵, H. Zerazhi¹⁶, N. Vey¹⁷, N. Milpied¹⁸, N. Ifrah¹⁹, C. Recher²⁰, A. Pigneux²¹, J-Y. Cahn²² on behalf of the French Innovative Leukemia Organization

¹*Department of Hematology, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble*

²*Methodology and Biostatistics Department, Angers University Hospital, Angers*

³*Clinical Hematology and Cell therapy, Bordeaux University Hospital, Bordeaux University, INSERM 1035*

⁴*Department of Hematology, Nantes University Hospital, Nantes*

⁵*Division of Hematology, Nancy University Hospital, Nancy*

⁶*Clinical Hematology and Cell therapy, Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont Ferrand*

⁷*Division of Hematology, Angers University Hospital and INSERM U 892/CNRS 6299, Angers*

⁸*Division of Hematology, Cote Basque General Hospital, Bayonne*

⁹*Division of Hematology, Strasbourg University Hospital, Strasbourg*

¹⁰*Hematology Biology, Nantes University Hospital, Nantes*

¹¹*Department of Clinical Hematology, Brest University Hospital, Brest*

¹²*Department of Hematology, Mulhouse Regional Hospital, Mulhouse*

¹³*Department of Clinical Hematology, Montpellier University Hospital, Montpellier*

¹⁴*Clinical Hematology Rennes University Hospital, Rennes*

¹⁵*Division of Hematology, Nîmes University Hospital, Nîmes*

¹⁶*Department of Clinical Hematology, Avignon General Hospital, Avignon*

¹⁷*Department of Hematology, Institut Paoli Calmettes, Marseilles*

¹⁸*Clinical Hematology and Cell therapy, Bordeaux University Hospital, Bordeaux University*

¹⁹*Division of Hematology, Angers University Hospital and INSERM U 892/CNRS 6299, Angers*

²⁰*Department of Hematology, Toulouse University Hospital, Toulouse*

²¹*Clinical Hematology and Cell therapy, Bordeaux University Hospital, Bordeaux University, INSERM 1035*

²²*Department of Hematology, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France*

Abbreviations

ADL	Activity of daily living
AML	Acute Myeloid Leukemia
BM	Bone Marrow
CR	Complete Remission
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-free survival
GA	Geriatric Assessment
IADL	Instrumental activities of daily living
IC	Induction Chemotherapy
IV	Intravenously
MMSE	Mini Mental State Examination
MNA	Mini Nutritional Assessment
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PNN	Polymorphonuclear neutrophils
PS	Performance Status
QOL	Quality of life
SC	Subcutaneously
TRM	Treatment Related Mortality

Abstract

Background: We assessed the impact of conventional treatment for acute myeloid leukemia (AML) on the nutritional, cognitive, and functional status of patients over 60 with a new diagnosis of AML treated using the LAM-SA 2007 FILO trial protocol.

Patients and methods: 424 patients with *de novo* AML diagnosis without adverse cytogenetic criteria and an Eastern Cooperative Oncology Group score ≤ 2 were included between February 2008 and December 2011. Three geriatric assessment (GA) domains were used for evaluation: nutritional status using the Mini Nutritional Assessment, cognitive status by the Mini Mental State Examination, and functional status by activity of daily living (ADL) and instrumental activities of daily living (IADL). Assessment was realized at diagnosis and then three times during the patient's follow-up.

Results: AML and its treatment didn't impact cognitive ($p=0.554$) or functional status ($p=0.842$ for ADL and $p=0.087$ for IADL). AML had a positive impact on nutritional status with improvement over time ($p=0.041$). The benefit was greatest for patients with poor performance status at diagnosis ($p<0.001$).

Conclusion: Our study showed no negative impact of either the experimental or control treatment on cognitive, functional and nutritional status of patients over 60 included in the trial.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia, older adults, cognitive status, functional status, nutritional status

Résumé

Objectif : Notre étude s'est intéressée à l'impact sur le statut nutritionnel, cognitif et fonctionnel du diagnostic de leucémie aigüe myéloïde (LAM) et de son traitement chez des sujets âgés de plus de 60 ans.

Méthodes : 424 patients avec un diagnostic de LAM *de novo* sans caractéristique cytogénétique défavorable et avec un état général conservé (ECOG \geq 2) ont été inclus de décembre 2008 à février 2011 dans un essai randomisé multicentrique prospectif comparant deux bras de traitement. L'évaluation gériatrique s'est intéressée à l'état nutritionnel (Mini Nutritional Assessment), au statut cognitif (Mini Mental State Examination) et à l'état fonctionnel (activité instrumentale ou non de la vie quotidienne). Les patients étaient évalués au diagnostic et à 3 reprises au cours du traitement.

Résultats : Le diagnostic de LAM et son traitement intensif n'a pas eu d'impact significatif sur le statut cognitif ($p=0,554$) ou fonctionnel des patients (ADL, $p=0,842$; IADL, $p=0,087$) au cours de leur suivi. Le statut nutritionnel s'améliorait au cours du temps ($p=0,041$). Les patients avec un état général altéré au diagnostic (ECOG $<$ 0) avaient une amélioration plus importante de leur état nutritionnel ($p<0,001$).

Discussion : Notre étude n'a pas montré d'impact négatif du diagnostic de LAM et de son traitement sur le statut cognitif, nutritionnel ou fonctionnel des sujets âgés de plus de 60 ans, avec un diagnostic de LAM de bon pronostic et un état général conservé. Ces patients peuvent donc bénéficier d'un traitement intensif, et cela même si leur statut nutritionnel au diagnostic indique un risque de malnutrition.

Introduction

Acute Myeloid Leukemia (AML) is a hematologic malignancy characterized by proliferation of the myeloid progenitor in bone marrow (BM). The accumulation of leukemic cells causes medullary insufficiency, which is responsible of blood cytopenia. The incidence of AML increases with age. The median age at diagnosis is 68 years with approximately one third of patients aged 75 or older [1]. Treatment for patients over 60 can be classified as more, or less intensive: conventional standard induction chemotherapy with anthracycline and aracytine (3+7 or others), less intensive such as with hypomethylating agents with or without venetoclax and low dose cytarabine, or best supportive care [8, 9]. However, the prognosis of older adults remains relatively poor with a median overall survival of usually less than 1 year [2]. Several factors contribute to the poor outcome: AMLs in older adults are usually associated with adverse cytogenetic and molecular characteristics, greater resistant to chemotherapy and secondary AML is more frequent [3, 4]. Consequently, older patients have lower complete remission rates (CR), while the optimal treatment for younger patients with induction chemotherapy (IC) and allogenic hematopoietic stem cells is not feasible in most cases because of the patient's characteristics (age and comorbidities) and poor tolerance [5, 7].

Treatment options depend on cytogenetic or molecular abnormalities, the patient's comorbidities, and performance status (PS) [6, 10]. These characteristics are more valuable than chronological age per se. Despite these parameters, treatment toxicities cannot be anticipated in leukemic patients, and this is particularly true for older or frail patients.

We chose to evaluate the use of geriatric assessment (GA) tools for the prediction of treatment toxicities, morbidity and mortality in cancer patients [25, 29–31]. These GA tools are validated, multidimensional and multidisciplinary assessments and their feasibility and

performance in older patients have been evaluated in AML patients prior to intensive chemotherapy [35–37] and before allogenic stem cell transplantation [38, 39].

The LAMSA 2007 trial (Adding Lomustine to Chemotherapy in Older Patients With Acute Myelogenous Leukemia, and Allogenic Transplantation for Patients from 60 to 65 Years Old) was a multicentric prospective randomized trial evaluating the impact of lomustine added to standard induction therapy and consolidation therapy with cytarabine and idarubicin, in a population of fit older adult patients without adverse cytogenetic characteristics [47].

We performed a multicentric subsidiary study to assess the impact of intensive treatment on cognitive, functional and nutritional status in patients over 60 with a new diagnosis of AML treated using the LAMSA 2007 protocol from the French Innovative Leukemia Organization (FILO), and to identify factors contributing to any evolution. Secondary objectives were to assess the influence of baseline GA scores on overall survival (OS), event-free survival (EFS) and the occurrence of grade 3-4 toxicity.

Patients and methods

Patients

This study was a secondary objective of the prospective multicentric randomized LAMSA 2007 trial, NCT00590837 [47] comparing two treatment arms: intensive chemotherapy with aracytine and anthracycline and an experimental arm in which lomustine was added to the intensive chemotherapy. The primary objective was overall survival (OS) at 2 years. Secondary objectives were response rate, cumulative incidence of relapse, event-free survival (EFS), and safety. The main trial involved 32 clinical centers of the French Innovative Leukemia Organization (FILO) study group (formerly Groupe Ouest-Est des Leucémies et

Autres Maladies du Sang [GOELAMS]). A total of 459 patients were enrolled between February 2008 and December 2011, of which 424 were randomized. All patients were aged 60 years or older and had been diagnosed with *de novo* AML. Additional eligibility criteria were candidature for induction chemotherapy, an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and Sorrow score < 3 and no adverse cytogenetic criteria. Patients with a history of myelodysplasia or myeloproliferative neoplasm, promyelocytic leukemia or isolated granulocytic sarcoma were not included. The main trial was approved by the ethical committee of Bordeaux University Hospital and by the French health authority (“Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé”). All patients provided written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

Study design and treatment

All patients received intensive treatment with induction chemotherapy consisting of idarubicin 8 mg/m²/day intravenously (IV) on days 1 to 5, cytarabine 100 mg/m²/day continuous IV on days 1 to 7 with or without lomustine 200 mg/m² orally on day 1. Patients achieving CR or CRi received consolidation therapy with idarubicin 8 mg/m²/day IV on day 1 to 3 and cytarabine 50 mg/m² once every 12 hours each day subcutaneously on day 1 to 5 with or without lomustine 80 mg orally on day 1. This was followed by six reinduction courses with idarubicin 8 mg/m²/day IV on day 1 and cytarabine 50 mg/m²/12 hours/day subcutaneously on day 1 to 5 with or without lomustine 40 mg orally on day 1. A 6-month period of maintenance therapy followed, with methotrexate (20 or 25 mg/day according to body weight (+/- 60 kg) twice a week for 2 weeks) and 6-mercaptopurine (100 or 150 mg/day according to body weight (+/- 60 kg) for 15 days). Allogeneic transplantation was realized after the consolidation therapy for eligible patients (absence of favorable molecular characteristics and CR achievement) with an HLA 10/10 matched donor.

GA was performed at the time of inclusion and evaluated subsequently before the third and sixth reinduction and at the end of maintenance therapy. Patients with allogeneic stem cell transplantation were assessed at 3, 6 and 12 months post transplantation (Figure 1).

GA measures

GA is a reproducible, validated, standardized, multidisciplinary method to evaluate older adults [24]. GA explores functional status (including basic and instrumental activities of daily living and physical performance), psychological status (including cognitive function and mental health), nutritional status, comorbidities, polymedication and socioenvironmental parameters. Previous studies in the older adult oncologic population have shown the capacity of GA to predict outcome, toxicity, morbidity and mortality [25, 29–31]. The present study analyzed three GA domains with four screening tools. Cognitive function with the Mini Mental State Examination (MMSE) scored from 0 to 30. MMSE is a validated screening tool exploring cognitive disorders and a score lower than 26 indicates cognitive deficiency [22, 48]. Two screening tools were tested to assess functional status: the modified Katz's Activity of Daily Living (ADL) including 6 items (bathing, dressing, toileting, transferring, continence, and feeding) scored from 0 to 12 (a lower score indicated no limitation) [16] and Lawton's Instrumental Activities of Daily Living (IADL) with 8 items (housekeeping, food preparation, ability to use telephone, shopping, laundry, mode of transportation, ability to handle finances and responsibility for own medications) with a score ranging from 0 to 8 [17] with $ADL > 0$ or $IADL < 8$ indicating functional impairment. The Mini Nutritional Assessment (MNA) includes 18 items with a total score ranging from 0 to 30 and was used to assess nutritional status. Patients with a score ≤ 23.5 were considered to be at risk of malnutrition [14].

The primary objective was to evaluate the impact of intensive AML treatment on cognitive, functional and nutritional status. Secondary objectives looked at the relation between of baseline GA results and overall survival (OS), event-free survival (EFS) and grade 3-4 toxicity.

Covariates

Covariates included age, gender, ECOG performance and Sorrow's score [49]. These were categorized into good functional status for scores < 1 , and poor functional status for scores ≥ 1 .

Statistics

Mean and range were used to describe the baseline characteristics of the population and GA parameters. Frequency and patient number were used to describe deficiency or impairment in GA domains. A linear mixed model was used to analyze the evolution over time of cognitive, functional and nutritional status. We examined several factors (including gender, treatment, ECOG performance status, age, grade 3-4 toxicity during induction and time of induction) to investigate their impact on MMS, ADL, IADL and MNA evolution. Log-rank nonparametric tests were used to evaluate the association between overall survival (OS) and event-free survival (EFS) and cognitive deficiency, functional impairment, and nutritional state, ECOG, and age at diagnosis. Univariate and multivariate analyzes adjusted on ECOG, age and the other tests were performed to determine the involvement of these factors. A Kaplan Meier test was used to construct survival curves. Fischer and Mann and Whitney tests were used to compare patients with complete evaluation and patients with missing data. Statistical analyses were performed using Stata 13.1 software.

Results

Patients

Between February 2008 and December 2011, 459 patients were potentially eligible for the main trial. Thirty-five patients were later not included. Twenty-one because they didn't meet all the inclusion criteria: 10 were reclassified as having adverse cytogenetics, 8 had myelodysplasia, two had a Sorrow score >3 , and one refused informed consent. Fourteen patients were excluded for noncompliance with the chemotherapy regimen. Thus 424 patients were analyzed. Their mean age was 69 years, with 175 patients (44%) older than 70; 226 (57%) were male. The majority, 234 (59%), had an ECOG ≥ 1 . All patients had a Sorrow score <3 and favorable or intermediary cytogenetic characteristics (Table 1). All patients received intensive treatment based on anthracycline and aracytine. Twenty-seven patients benefited from stem cell transplantation and 397 didn't. Patients receiving allogeneic stem cell transplantation have been excluded from the present study. Of 397 patients, 316 patients were evaluable for GA items (Figure 2). There was no difference between patients with recorded GA scores and others (Table 2).

Baseline GA scores and impairments

The results of GA at follow-up are reported in Table 3. Some patients, despite an initial good performance status (ECOG 0 or 1) had a deficit in at least one GA domain: 23% had an ADL >0 , 16% had IADL <8 , 22% a risk of or real malnutrition with an MNA ≤ 23.5 , and finally 16% had cognitive deficiency with an MMS <26 .

Evolution in GA domain scores over time

As shown in Figure 3, nutritional status improved during treatment ($p=0.041$) and the ECOG performance status was associated with the change in MNA score. Patients with a performance status > 0 showed better improvement in their nutritional status than those with an ECOG of 0 ($p < 0.001$). Gender, age, grade 3-4 toxicity during induction, and length of induction didn't impact the evolution in nutritional status (data not shown). Cognitive status remained constant over time ($p=0.554$) and no factor had an impact on its evolution. Functional status remained unchanged over time for ADL ($p=0.842$) and IADL ($p=0.087$) and no factor impacted ADL evolution. Finally, the addition of lomustine during induction and post-induction therapy had no effect on the change in nutritional ($p=0.589$), cognitive ($p=0.611$) or functional status (ADL, $p=0.356$ and IADL, $p=0.858$).

Survival (Table 4)

Cognitive, functional and nutritional status at baseline, chronologic age and ECOG score had no impact on OS (Figure 4) and EFS (Figure 5) in either univariate or multivariate analysis.

Toxicity

Cognitive, functional, nutritional status and age at diagnosis didn't increase the occurrence of grade 3-4 toxicities, however this wasn't the case for performance status at diagnosis (Table 5).

Discussion

This large multicentric prospective study assessed the evolution of nutritional, cognitive and functional status in patients treated with intensive chemotherapy for a new diagnosis of AML. MNA, MMS, ADL, and IADL were realized at diagnosis and three times during the course of treatment. The present study benefited from an extended patient follow-up of more than one year.

Our study confirmed previously published literature. It confirmed the utility of GA tools to complement the standard oncologic evaluation (including comorbidities, performance status and disease characteristics) [30]. Many patients with a good performance status ($ECOG \leq 1$) were considered fit for intensive treatment despite a poor score for at least one GA item. *Klepin et al* (2011) showed similar results in a study realized to evaluate the feasibility of using GA with a cohort of 74 patients treated by intensive chemotherapy for AML [35]. Geriatric assessment was of interest for the evaluation of patients with a new diagnosis of AML even if the patients were considered as fit. In addition, targeted management and preventive care can be initiated for patients presenting poor GA domain scores, which could improve the tolerability of their treatment and decrease toxicities [32, 34].

AML treatment appeared not to impact cognitive and functional status in our study cohort, while it had a positive effect on nutritional status. Indeed, **nutritional** status improved over time. The MNA evaluates the presence of real malnutrition (<17) or risk of malnutrition (≥ 17 and ≤ 23.5) with subjective and objective measures and revealed a mean increase in MNA over time. This may be because AML patients present with anorexia, asthenia, and inflammatory syndrome at diagnosis, which can be responsible for poor nutritional status. For responding patients, the symptoms decreased, and nutritional status progressively improved. Parenteral nutrition at induction was probably another factor that permitted improvement in nutritional status. Moreover, the ECOG had an impact on this evolution. Patients with a poor

performance status had a lower MNA score at diagnosis, but a greater increase in MNA over time. This could probably be explained by a more aggressive disease in patients with low performance status for whom asthenia and anorexia were more likely. As treatment and nutrition improve a patient's nutritional status, an initial poor nutritional status should not be an exclusion criterion for intensive therapy. To our knowledge this is the first study to assess nutritional status over time during intensive treatment for AML and it is interesting to highlight the different factors associated with this improvement. In 2016 *Klepin et al.* showed that intensive treatment did not affect **cognitive** function [46]. The patients were followed for 8 weeks after induction therapy. We confirmed these data over a longer follow-up of one year after the start of induction chemotherapy: despite prolonged treatment with several intensive courses, we observed no cognitive impairment. Another GA domain studied was **functional** status. Likewise, we observed no change in functional status over the course of treatment, either for IADL or for ADL. Data in the literature are conflicting: *Alibhai et al.* showed in a first study in 2007 that IADL decreased during the follow-up of patients over 60 with AML [43]. In a more recent study, published in 2015, the same team showed an improvement in IADL during treatment [45]. This difference may be explained by the heterogeneity of their two groups. In the first study the patients received intensive treatment or best supportive care, while in the second study all patients received intensive chemotherapy. In both studies, there was no improvement or deterioration in ADL over time. A recent study assessing GA feasibility in patients treated with intensive chemotherapy for AML showed that induction chemotherapy had a negative impact on functional status: IADL decreased after induction chemotherapy [37]. Our results were different, possibly because we omitted to assess the impact of AML intensive treatment on functional status immediately after induction. It might be possible that initially induction has a negative impact, and later less intensive phases of treatment, associated with complete remission, permit an improvement in functional status. The addition of lomustine during induction and post induction therapy had no impact on the evolution of nutritional, cognitive and functional status, although patients more frequently

suffered from general toxicity [47]. These data are of interest because patients over 60 less frequently achieve complete remission, so it is important to find treatments that improve survival. Patients who received lomustine had an increase of 2-years in overall survival and better response rates than controls. This study of the LAM-SA 2007 cohort confirms that lomustine can be used safely in older AML patients, without increasing malnutrition, cognitive deficiency or dependency.

We found no correlation between OS or EFS and poor GA in any domains at diagnosis. **Poor nutritional** status at diagnosis (MNA < 23.5) had no impact on survival in our study population, probably because the population was highly homogenous with only fit patients and few with a low MNA score (<17) indicating real malnutrition. Few studies have explored the association between nutritional status and survival in AML, however, one assessing nutritional status (via albumin levels and weight loss) drew similar conclusions to us [38]. In contrast, Deschler et al. showed a negative impact of malnutrition on OS and progression-free survival (PFS), but nutritional status was assessed just before allogeneic transplantation after intensive prior therapy [39]. Unlike *Klepin et al.* [40], we found that **cognitive** deficiency at diagnosis (an MMS < 26) was not associated with survival, probably due to a more heterogeneous performance status (ECOG ranging from 0 to 3), poorer AML prognosis and greater cognitive deficiency at diagnosis in the *Klepin et al.* study population. Many studies have assessed the association between **functional** status and outcome. Here again, the data in the literature are conflicting. Two recent studies with a similar population to ours (patients over 60 with intensive chemotherapy) showed similar results and found no impact of functional status on OS [37, 40]. In contrast, three other studies concluded that functional status had an impact on overall survival; two used IADL [38, 42] and one ADL [36]. However, the populations of these studies were different; *Wedding et al.* included adult patients whatever their age, while for *Deschler et al.* who included patients older than 60 receiving intensive treatment, hypomethylating agents or best supportive care, the median age

(71) was slightly older than our population; and *Muffly et al.* included adults over 50 able to receive an allogenic stem cell transplant. A recent study showed that the “Age, Comorbidities, Albumin Index” (IACA), that includes functional status (IADL scales), advanced age (>75 or ≤ 75 years), nutritional status (hypoalbuminemia) and the Charlson Comorbidity Index, has an impact on overall survival, with IACA values increasing, decreasing OS by 2 years. However, not all patients received the same treatment (best supportive care, decitabine or intensive chemotherapy) [50].

In our study, chronologic age and the ECOG score were not linked to OS and EFS. These results are similar to those of *Klepin et al.* [40] and *Muffly et al.* [38]. In contrast, *Sherman et al.* (2013) showed that an ECOG score > 1 and age ≥ 72 years were associated with poorer survival [41].

We found no association between low functional status, cognitive deficiency or poor nutritional status and the occurrence of grade 3-4 toxicity or attaining complete remission, or not, after induction therapy, and this is in line with data in the literature [46].

Our study had several limitations. Firstly, while our study population was homogenous with only fit patients with good performance status, few comorbidities and favorable biomarker values (no secondary AML and no adverse cytogenetics) its conclusions cannot be generalized to all patients over 60. Secondly, there was a large amount of missing data, especially for longer follow-up. Nevertheless, the characteristics of patients answering the questionnaires and those failing to respond were similar with no difference in age, treatment, sex, percentage of blasts or LDH at diagnosis. Indeed, we consider that the missing data would not make the study more informative. Lastly, our patients were included between 2008 and 2011. Since then treatments have changed, and allogenic hematopoietic stem cell transplantation is proposed more frequently to older patients, even to those over 70. In the LAMSA 2007 trial population only 27 patients had an allogenic hematopoietic stem cell transplantation, so we were unable to analyze this subgroup. Importantly, the definitions of

“elderly” and “geriatric” are subjective and change with time. In this study, patients over 60 were included, with a mean age of 69. In fact, the majority of these patients received the same treatment as younger patients with good efficacy and few toxicities. Thus it may be more appropriate to limit GA to patients over 70. One should bear in mind that as age related comorbidities increase the population becomes more heterogeneous particularly with respect to treatment tolerability.

Nevertheless, this study has several strengths: to our knowledge it is the largest prospective multicentric cohort with new diagnosis of AML described using GA tools. Furthermore, assessments were obtained up to over one year after diagnosis; a relatively long follow-up in this field; and finally, it is the only study in this context to evaluate nutritional status using the MNA. Our data suggest that patients with a poor nutritional status at diagnosis, probably mainly due to AML, may show an improvement in their nutritional status with conventional therapy, allowing the introduction of induction chemotherapy. The MNA detects patients with a risk of malnutrition, enabling physicians to propose appropriate interventions. This would probably limit certain long-term complications preventing these older adults from becoming frail geriatrics in the years after AML diagnosis.

In summary, the over 60s with a new diagnosis of AML can benefit from intensive therapy without risk of cognitive deficiency or functional impairment. Furthermore, treatment can improve their nutritional status. Geriatric assessment tools used in this population of older patients brings information other than performance status, the patient’s comorbidities, chronologic age and the disease’s characteristics and allow intensive monitoring so as to initiate specific interventions, when needed, to limit some serious long-term complications.

Acknowledgement

We thank Alison Foote (Grenoble Alpes University Hospital, France) for critically reading and editing the manuscript.

Tables and figures

Figure 1. Study design.

GA = Geriatric assessment, SCT = stem cell transplantation, CR = complete remission, CRi = complete remission with incomplete hematological recovery.

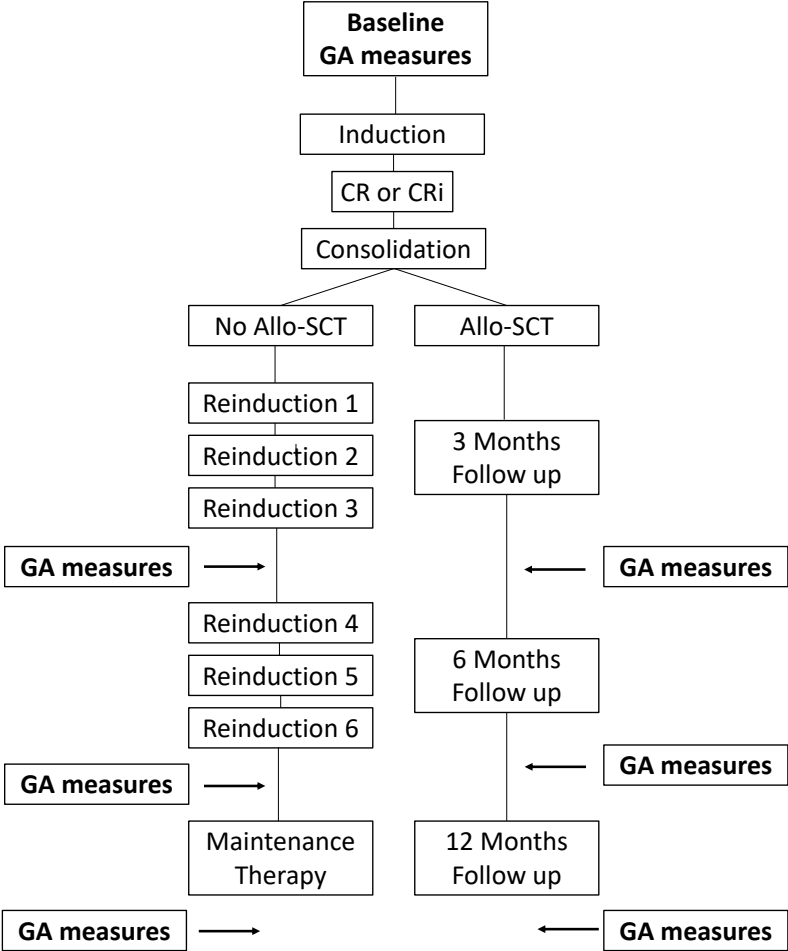


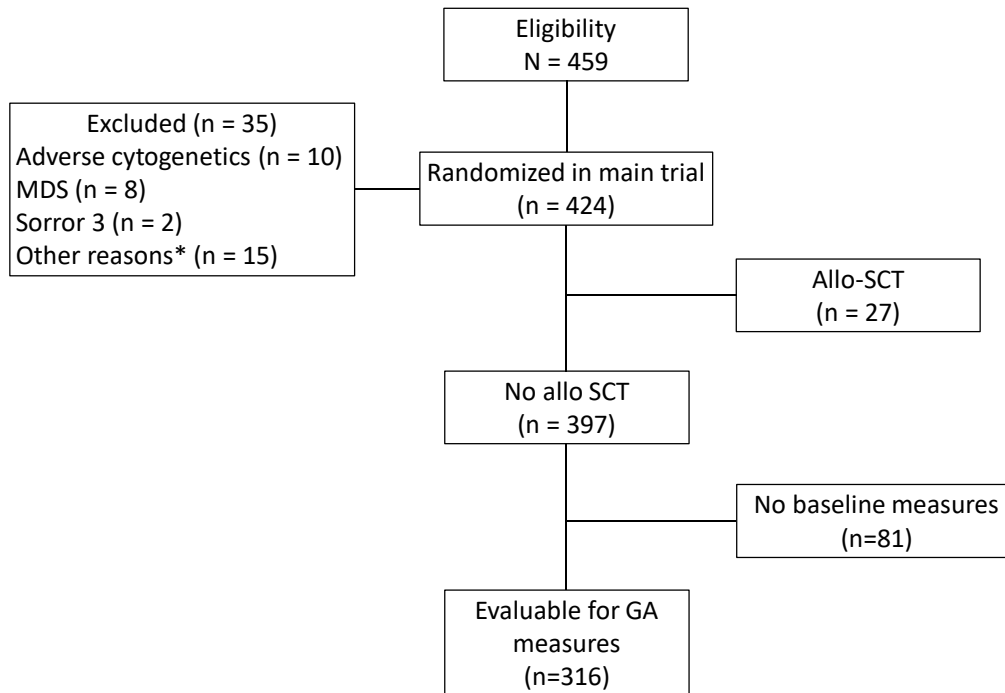
Table 1. GA study patients' baseline characteristics (excluding non-compliers and those with allo-SCT).

Characteristics	Mean or number	%
Total evaluable	397	100
Age, years		
Mean	69	
Range	60 - 81	
≥ 70	175	44
< 70	222	56
Gender		
Male	226	57
Female	171	43
ECOG performance status		
0	163	41
1	180	45
2	54	14
Treatment		
Lomustine	198	50
No lomustine	199	50
Mean bone marrow blast (%)	54	
LDH (U/l)	633	

Table 2. Patient’s characteristics for populations with and without available GA scores at baseline.

Characteristics	GA evaluable	GA no evaluable	<i>p</i>
Total	316 (80%)	81 (20%)	
Age, years			
Mean	69	69	<i>0.92</i>
≥ 70	139 (44%)	36 (44%)	<i>1</i>
< 70	177 (56%)	45 (56%)	
Gender			<i>0.17</i>
Male	174 (55%)	52 (64%)	
Female	142 (45%)	29 (36%)	
ECOG performance status			<i>0.23</i>
0	124 (39%)	39 (48%)	
1	150 (48%)	30 (37%)	
2	42 (13%)	12 (15%)	
Treatment			<i>0.62</i>
Lomustine	160 (51%)	38 (47%)	
No lomustine	156 (49%)	43 (53%)	
Mean bone marrow blast %	54	55	<i>0.70</i>
LDH (Mean)	599	772	<i>0.35</i>

Figure 2. Flowchart.



*Other reasons were: withdrew informed consent (n = 1), non compliance with the chemotherapy regimens (n = 14).

Table 3. Geriatric assessment (GA) scores at baseline and percentage of poor GA scores in overall population, patients with ECOG 0 or 1, and patients with ECOG 2.

GA measures	Mean (range)	% impairment		
		Overall population	ECOG 0 - 1	ECOG 2
Cognitive status				
MMSE (range 0-30, impairment if < 26)	27 (10 - 30)	19	16	34
Functional status				
ADL (range 0-12, impairment if > 0)	1 (0 - 12)	25	23	39
IADL (range 0-8, impairment if < 8)	8 (0 - 8)	19	16	34
Nutritional status				
MNA (range 0-30, malnutrition if ≤ 23,5)	24 (7 - 30)	32	22	55

Figure 3. Evolution of geriatric assessment domains during treatment: MNA, MMS, ADL and IADL scores at diagnosis, at third reinduction, sixth reinduction and at the end of maintenance treatment.

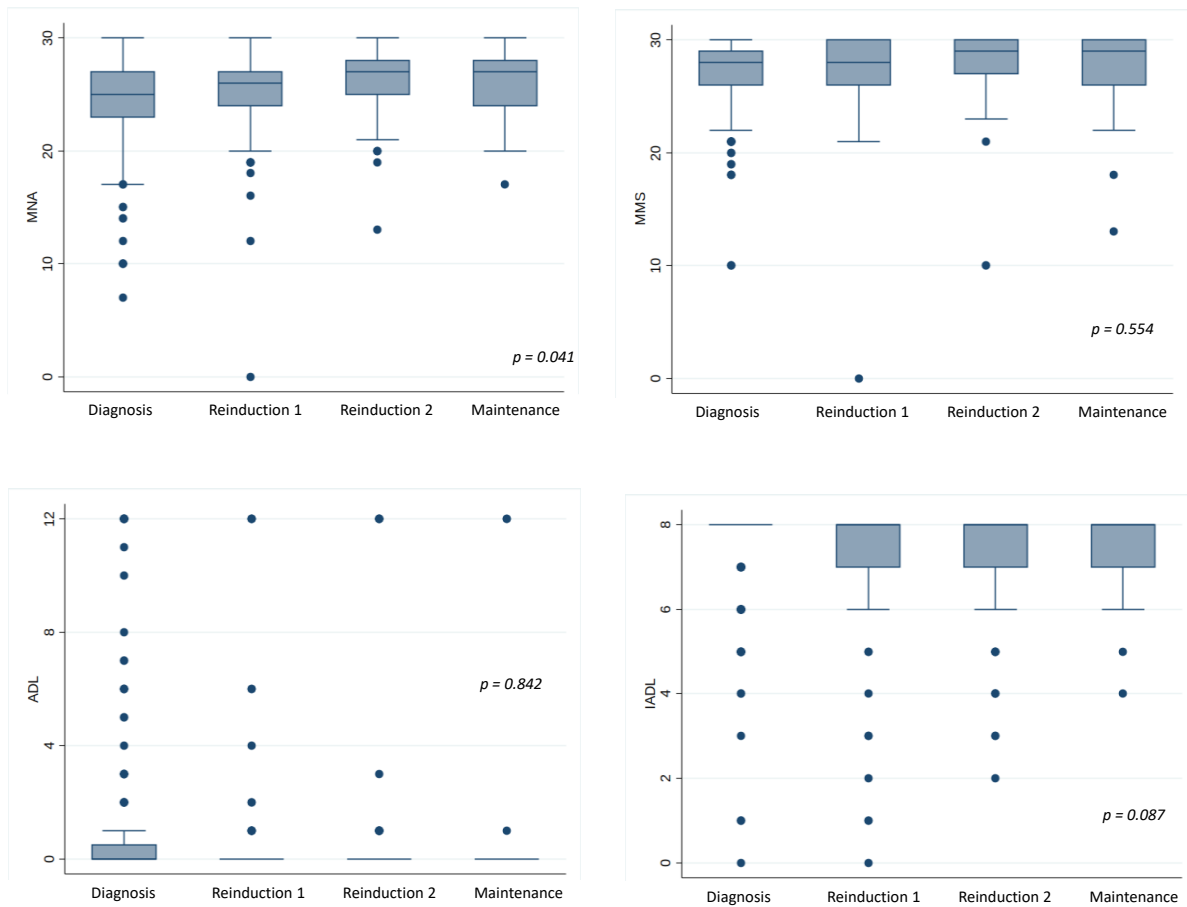


Table 4. Impact of baseline Geriatric Assessment measures and baseline patient characteristics on OS and EFS, univariate analysis.

Baseline characteristics/GA measures	OS (months)	<i>p</i>	EFS (months)	<i>p</i>
Cognitive status		<i>0.67</i>		<i>0.81</i>
MMSE \geq 26	26		16	
MMSE $<$ 26	21		13	
Functional status				
ADL		<i>0.75</i>		<i>0.59</i>
ADL = 0	25		14	
ADL $>$ 0	22		17	
IADL		<i>0.08</i>		<i>0.48</i>
IADL = 8	27		16	
IADL $<$ 8	22		16	
Nutritional status		<i>0.59</i>		<i>0.88</i>
MNA $>$ 23,5	26		16	
MNA \leq 23,5	25		13	
Age, years		<i>0.34</i>		<i>0.11</i>
$<$ 70	25		15	
\geq 70	20		13	
ECOG		<i>0.08</i>		<i>0.25</i>
0	28		18	
1-2	22		11	

Figure 4. Impact of ADL score, IADL score, MMS score, MNA score, age and ECOG at baseline on overall survival (OS).

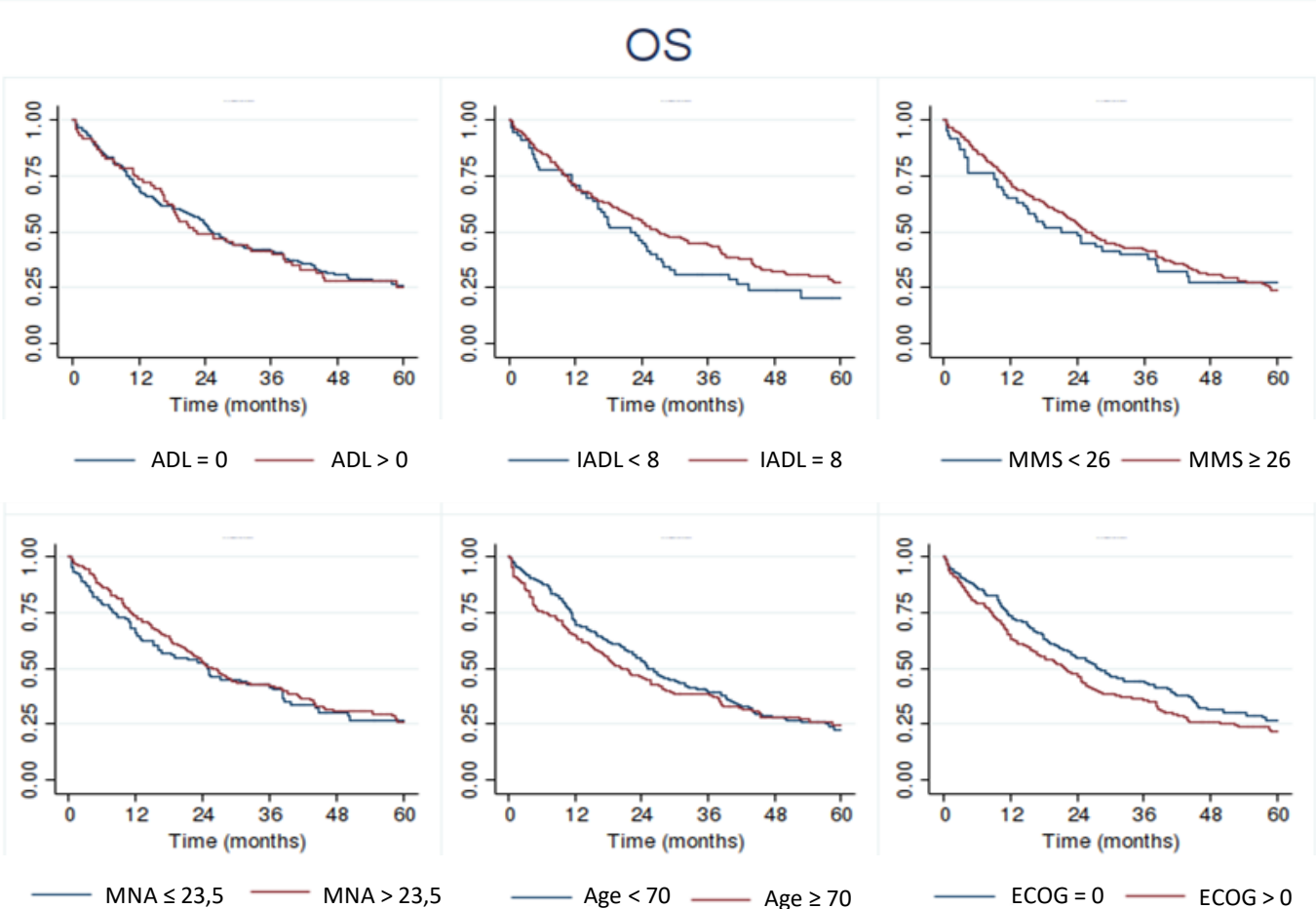


Figure 5. Impact of ADL score, IADL score, MMS score, MNA score, age and ECOG at baseline on event free survival (EFS).

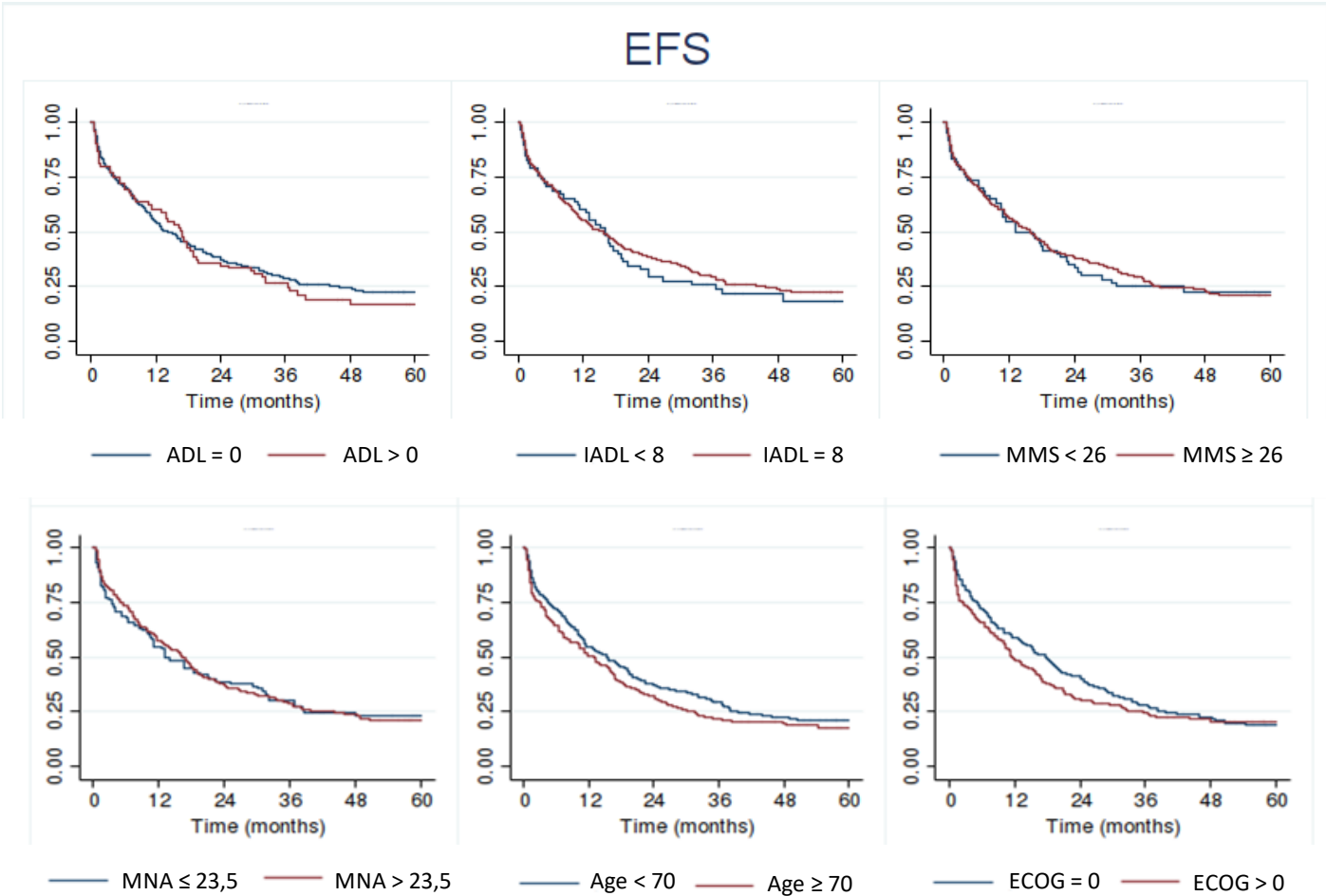


Table 5. Impact of baseline geriatric assessment measures and baseline patient's characteristics on treatment's toxicities, univariate analysis.

Baseline characteristics/GA measures	No Toxicities	Toxicities	<i>p</i>
Cognitive status			<i>0.31</i>
MMSE \geq 26	110 (83.33%)	140 (78.65%)	
MMSE $<$ 26	22 (16.67%)	38 (21.35%)	
Functional status			
ADL			<i>0.28</i>
ADL = 0	99 (78.57%)	126 (72.41%)	
ADL $>$ 0	27 (21.43%)	48 (27.59%)	
IADL			<i>0.88</i>
IADL = 8	102 (80.31%)	143 (81.25%)	
IADL $<$ 8	25 (19.69%)	33 (18.75%)	
Nutritional status			<i>1</i>
MNA $>$ 23,5	81 (67.50%)	113 (67.66%)	
MNA \leq 23,5	39 (32.50%)	54 (32.34%)	
Age, years			<i>0.08</i>
$<$ 70	106 (61.27%)	116 (52.25%)	
\geq 70	67 (38.73%)	106 (47.75%)	
ECOG			<i>0.004</i>
0	85 (49.13%)	77 (34.68%)	
1-2	88 (50.87%)	145 (65.32%)	

Conclusion

Notre étude n'a pas montré d'impact négatif de la chimiothérapie intensive par anthracycline et aracytine sur le statut nutritionnel, cognitif ou fonctionnel des patients de plus de 60 ans traités pour une LAM *de novo* et considérés comme « fit ». Dans cette population, la chimiothérapie intensive, seul traitement potentiellement curateur, n'aura a priori pas de retentissement péjoratif sur l'autonomie et le statut cognitif des sujets âgés, ce qui est un argument pour le proposer à ces patients. De plus, l'ajout de la lomustine a montré un bénéfice en survie globale dans l'essai LAMSA 2007 mené par le groupe FILO, avec néanmoins une légère augmentation de la toxicité. L'absence d'impact négatif de l'ajout de la lomustine sur le statut nutritionnel, cognitif et fonctionnel est un argument supplémentaire pour encourager son utilisation chez cette population de patients âgés « fit » avec un âge restant inférieur à 80 ans. L'EGS permettrait dans certains cas d'apprécier la survenue d'effets secondaires non évalués habituellement en hématologie, mais qui pourraient avoir un retentissement sur l'autonomie ou la qualité de vie des patients, et inciterait à diminuer l'intensité ou la durée des traitements. De plus, la présence d'un risque ou d'une malnutrition avérée au diagnostic, évalués par le MNA, ne doit pas être un argument pour contre-indiquer le patient à un traitement intensif. En effet, la prise en charge de la maladie va permettre une amélioration progressive du statut nutritionnel au cours du suivi. Cette observation soulève la question de l'EGS en phase aigüe, avec un risque de classer certains patients comme « fragiles », alors qu'ils ne le sont pas, du fait d'une altération importante de l'état général au moment du diagnostic, entraînant une diminution des capacités fonctionnelles, physiques, cognitives, ou d'autres domaines de l'EGS. Il existe alors un risque de sous-traiter certains patients. Il est néanmoins important de rappeler que, bien que notre étude se soit intéressée aux sujets considérés comme âgés dans la prise en charge des LAM, l'âge médian de notre population reste inférieur à l'âge minimum de 70 ans habituellement utilisé en oncogériatrie. De plus en plus de patients ont un vieillissement réussi et peuvent se voir proposer des

traitements intensifs à des âges plus élevés, avec une balance bénéfice/risque en faveur d'un traitement lourd. La limite d'âge de 60 ans actuellement utilisée pour définir le sujet âgé dans les LAM devrait progressivement reculer. En conclusion, le traitement intensif est une bonne option thérapeutique chez des patients sélectionnés, et peut, d'après notre étude, être réalisé sans crainte d'un retentissement secondaire sur l'autonomie ou le statut cognitif des patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 26.03.2020

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

Pour le Président
et par délégation
—
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Sophie PARK

Références

1. Acute Myeloid Leukemia - Cancer Stat Facts. [<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>].
2. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica* 2012; 97(12):1916–1924.
3. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood* 2015; 125(9):1367–1376.
4. Grimwade D, Walker H, Harrison G et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98(5):1312–1320.
5. Kantarjian H, O’Brien S, Cortes J et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006; 106(5):1090–1098.
6. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4):424–447.
7. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107(9):3481–3485.
8. Michaelis LC, Klepin HD, Walter RB. Advancements in the management of medically less-fit and older adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; 19(8):865–882.
9. Bhatt VR. Personalizing therapy for older adults with acute myeloid leukemia: Role of geriatric assessment and genetic profiling. *Cancer Treat. Rev.* 2019; 75:52–61.
10. Tallman MS, Wang ES, Altman JK et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 2019; 17(6):721–749.
11. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(13):1235–1248.
12. Wetzler M, Mrózek K, Kohlschmidt J et al. Intensive induction is effective in selected octogenarian acute myeloid leukemia patients: prognostic significance of karyotype and selected molecular markers used in the European LeukemiaNet classification. *Haematologica* 2014; 99(2):308–313.
13. Klepin HD. Definition of Unfit for Standard Acute Myeloid Leukemia Therapy. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2016; 11(6):537–544.

14. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif* 1999; 15(2):116–122.
15. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md. State Med. J.* 1965; 14:61–65.
16. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *The Gerontologist* 1970; 10(1):20–30.
17. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969; 9(3):179–186.
18. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1983; 31(12):721–727.
19. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1991; 39(2):142–148.
20. Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L et al. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51(5):636–641.
21. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J. Gerontol.* 1994; 49(2):M85-94.
22. Cockrell JR, Folstein MF. Mini-Mental State Examination (MMSE). *Psychopharmacol. Bull.* 1988; 24(4):689–692.
23. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J. Psychiatr. Res.* 1982; 17(1):37–49.
24. Avelino-Silva TJ, Farfel JM, Curiati JAE et al. Comprehensive geriatric assessment predicts mortality and adverse outcomes in hospitalized older adults. *BMC Geriatr.* 2014; 14:129.
25. Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood* 2018; 131(5):515–524.
26. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2018; 36(22):2326–2347.
27. Wildiers H, Heeren P, Puts M et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2014; 32(24):2595–2603.
28. Hurria A, Gupta S, Zauderer M et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer* 2005; 104(9):1998–2005.
29. Hurria A, Togawa K, Mohile SG et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011; 29(25):3457–3465.

30. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy--a systematic review. *Leuk. Res.* 2014; 38(3):275–283.
31. Hurria A, Mohile S, Gajra A et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2016; 34(20):2366–2371.
32. Kalsi T, Babic-Illman G, Ross PJ et al. The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people. *Br. J. Cancer* 2015; 112(9):1435–1444.
33. Alibhai SMH, O'Neill S, Fisher-Schlombs K et al. A clinical trial of supervised exercise for adult inpatients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing induction chemotherapy. *Leuk. Res.* 2012; 36(10):1255–1261.
34. Klepin HD, Danhauer SC, Tooze JA et al. Exercise for older adult inpatients with acute myelogenous leukemia: A pilot study. *J. Geriatr. Oncol.* 2011; 2(1):11–17.
35. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA et al. The feasibility of inpatient geriatric assessment for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59(10):1837–1846.
36. Deschler B, Ihorst G, Platzbecker U et al. Parameters detected by geriatric and quality of life assessment in 195 older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia are highly predictive for outcome. *Haematologica* 2013; 98(2):208–216.
37. Klepin HD, Ritchie E, Major-Elechi B et al. Geriatric assessment among older adults receiving intensive therapy for acute myeloid leukemia: Report of CALGB 361006 (Alliance). *J. Geriatr. Oncol.* 2020; 11(1):107–113.
38. Muffly LS, Kocherginsky M, Stock W et al. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Haematologica* 2014; 99(8):1373–1379.
39. Deschler B, Ihorst G, Schnitzler S et al. Geriatric assessment and quality of life in older patients considered for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a prospective risk factor and serial assessment analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(5):565–575.
40. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2013; 121(21):4287–4294.
41. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR et al. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of associated treatment and outcomes. *Leuk. Res.* 2013; 37(9):998–1003.
42. Wedding U, Röhrig B, Klippstein A et al. Impairment in functional status and survival in patients with acute myeloid leukaemia. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132(10):665–671.
43. Alibhai SMH, Leach M, Kermalli H et al. The impact of acute myeloid leukemia and its treatment on quality of life and functional status in older adults. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007; 64(1):19–30.

44. Mohamedali H, Breunis H, Timilshina N et al. Older age is associated with similar quality of life and physical function compared to younger age during intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 2012; 36(10):1241–1248.
45. Alibhai SMH, Breunis H, Timilshina N et al. Quality of life and physical function in adults treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia improve over time independent of age. *J. Geriatr. Oncol.* 2015; 6(4):262–271.
46. Klepin HD, Tooze JA, Pardee TS et al. Effect of Intensive Chemotherapy on Physical, Cognitive, and Emotional Health of Older Adults with Acute Myeloid Leukemia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2016; 64(10):1988–1995.
47. Pigneux A, Béné MC, Salmi L-R et al. Improved Survival by Adding Lomustine to Conventional Chemotherapy for Elderly Patients With AML Without Unfavorable Cytogenetics: Results of the LAM-SA 2007 FILO Trial. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36(32):3203–3210.
48. Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. The Mini Mental State (MMS): French standardization and normative data [Standardisation et étalonnage français du “Mini Mental State” (MMS) version GRÉCO]. *Rev. Neuropsychol.* 2003; 13:209–236.
49. Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106(8):2912–2919.
50. Zhang C-L, Feng R, Li J-T et al. A new tool for comprehensive geriatric assessment in elderly patients with acute myeloid leukemia: a pilot study from China. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2020; 133(4):381–387.

Remerciements

Aux membres du Jury

Au Pr Jean Yves Cahn, pour m'avoir permis de travailler sur ce sujet de thèse, pour votre encadrement tout au long de ce travail, et pour votre soutien durant toutes ses années d'hématologie, particulièrement sur mon projet d'héματο-gériatrie.

Au Pr Sophie Park, pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse, pour votre encadrement pendant mon Master 2, et pour votre soutien dans mon projet d'héματο-gériatrie.

Au Pr Gaëtan Gavazzi, l'histoire a commencé il y a 7 ans quand je suis arrivée en Gériatrie à Chatain pour débiter mon résidanat, tu m'as soutenue dans mes débuts, puis dans mon projet d'héματο-gériatrie. Merci pour ton encadrement pendant toutes ces années et de m'accueillir en gériatrie.

Au Dr Lysiane Molina, merci d'être toujours là quand il faut, de m'avoir toujours soutenue, et merci pour tous tes conseils et tes encouragements, je ne sais pas si j'aurais survécu sans toi :) Travailler avec toi est un plaisir et j'ai hâte de revenir au 5^eB pour ce dernier semestre. Et même si je pars en gériatrie, j'espère que l'on continuera à travailler ensemble.

A toute l'équipe d'hématologie

Au Dr Rémy Gressin, merci pour ton enseignement du lymphome et ton encadrement, même si parfois j'ai dû batailler pour qu'on « fasse le point » tu as toujours été là quand il le fallait :)

Au Dr Stéphane Courby, pour les discussions sur tous les sujets hors médecine, et pour les fous rires qu'on a de temps en temps. Et aussi parce que, même si tu te caches quand je te poursuis pour les astreintes, tu es toujours là si j'en ai vraiment besoin !

Au Dr Anne Thiebaut, pour ce semestre au 5^eC et pour m'avoir fait découvrir la greffe, mais aussi pour la patience dont tu fais preuve au quotidien !

Au Dr Claude-Eric Bulabois, pour m'avoir supportée pendant ce semestre au 5^eC et je sais que ça n'a pas toujours été évident ^^ et pour m'avoir obligée à voir les bons côtés de la greffe.

Au Dr Brigitte Pegourie, pour ta formation sur le myélome, mais aussi parce que j'ai beaucoup aimé discuter avec toi en HDJ et ta vision des choses !

Au Dr Philippe Drillat, pour ce semestre en cytophèrese, ton enseignement, ta patience et les discussions médicales et non médicales !

Au Pr Frédéric Garban, pour votre encadrement pendant ce semestre en cytophèrese et les accords Toltèques !

Au Dr Caroline Makowski, pour ton encadrement en cytophèrese et ton enseignement du globule rouge et de la drépanocytose !

Au Dr Carre, pour ton encadrement au 5^eC et ton optimisme à toute épreuve.

Au Dr Mariette pour ton aide en HDJ et ton organisation sans faille qui m'ont permis de traverser ce semestre sans encombre :)

A Caro, mon acolyte des coups de gueule, heureusement que tu es là pour les coups durs, les discussions sérieuses... ou pas^^, les rigolades, les bières et SURTOUT ... les ... SAUCISSES !!!!! Tu as largement participé à ma survie et à ma formation sur ce dernier semestre et tout au long de mon internat ! Et puis, si on « s'use » trop vite, on pourra toujours continuer à se chercher un talent caché, ouvrir un bar, un café/brunch, un gîte en montagne ou vendre des tongs sur la plage ! :)

A Mathieu pour ton aide pendant les astreintes et le Master 2 (et je sais que ça t'a demandé beaucoup de patience et de zénitude !) Je te rendrais la pareille quand il faudra gérer « les plus de 80 ans » que tu adores ;)

A Sylvain pour avoir toujours été là pour moi, pour ton soutien sans faille, et pour tes réponses à toutes mes questions ! J'espère qu'on aura l'occasion de travailler ensemble !

Mais aussi à toutes les équipes du 5^eB, du 5^eC, de l'HDJ, et de la cytophère, pour ma survie dans les différents stages, vous êtes indispensables et j'ai adoré travailler avec vous !!! Et une petite mention spéciale pour le 5^e B qui m'a vu arriver au 1^{er} semestre et je sais que ce n'est pas évident au début ... j'ai hâte de revenir pour ce dernier semestre !

A mes co-internes

A Lucile, pour toutes nos discussions, les gestions de crises, les moments de panique, les potins, les craquages, les fous rires, les soirées, les bières, bref si tu n'existais pas j'aurais dû t'inventer pour arriver à finir mon internat !

A Mathilde, parce que même si tu n'en as pas conscience tu es une personne géniale ! J'adore discuter avec toi, et nos petites soirées devraient devenir un rituel ! Tu seras un super médecin et ne laisse personne te faire croire le contraire !

A Paul Deschamps, du début de notre internat avec cette méga soirée à la Bastille jusqu'à maintenant, en passant par les soirées, le TGV, les cours de DES, les vacances à Sanguinet avec le transit au poste de secours dont on se serait bien passé, tu as toujours été là pour moi !

A Eléonore, pour les soirées, l'ASH, la revue des patrons, on a quand même bien rigolé !

A Clémence, j'ai adoré ce semestre en réa où on était les globules !

Mais aussi à Natasha, Fabien, Laurène, Victoria, Eve, Elodie et Alexia, c'est cool de travailler avec vous au quotidien !

A Claudine, ce premier semestre restera gravé dans ma mémoire ! J'ai adoré travailler avec toi, mais surtout nos discussions, tes histoires de famille, les potins, nos petites soirées, on a passé un super semestre ! J'espère qu'on aura l'occasion de travailler ensemble, à défaut d'avoir pu refaire un semestre en commun :)

A Armance, ce premier semestre restera un des meilleurs à mes yeux ! Merci pour ton œil avisé sur toutes nos prescriptions, mais aussi les discussions, les fous rires et tout le reste ! Même si elles sont peu nombreuses, nos petites soirées sont toujours aussi sympas !

A Vivi et Martin, mes pousses seringues préférés, merci pour votre soutien pendant ce semestre de réa, les pose de VVC, les intubations et les soirées !!! Mais aussi pour le Nicaragua, c'était vraiment cool ! :)

A Olivier, pour ce semestre à la Mut « bon bah on a survécu », et on a quand même bien rigolé ! :)

A l'équipe d'oncologie

A Julien, Mathieu, Delphine, Coralie, Laure et Manu pour votre aide dès que nécessaire !

A l'équipe de réanimation médicale

Aux Dr Ara, Bonadona, Hamidfar, Minet, et aux Pr Schwebel et Terzi pour votre encadrement pendant ces 6 mois !

A l'équipe de gériatrie

A Lucile et Juliette, entre les sorties de stage à 22h, où on reste plein d'espoir : « demain ça sera 19h », les chocs septiques quotidiens, les VNI de 17h30, les pétages de câble, les mégas fous rires, les Schoko-Bons, et surtout LA soirée de fin de stage ... j'ai vécu avec vous un « semestre mémorable », et j'espère qu'on retravaillera ensemble un jour !

A Sabine, pour m'avoir fait aimer la gériatrie pendant mon résidanat, c'est un peu grâce à toi si j'en suis là aujourd'hui ! A Nathalie, pour porter mon projet d'hémato-gériatrie, et pour toutes les évaluations que tu fais à mes patients ! :) Et au reste de l'équipe : Nabil, Catherine, Lukas, avec qui je vais bientôt avoir l'occasion de travailler.

A l'équipe de Chatain 1^{er}, parce qu'on a quand même vécu des bons moments, avec une petite dédicace à Coco, Aurélien, Emilie et Ambre, parce que vous êtes géniaux et vous nous avez aidé à tenir pendant ce semestre pas toujours facile :)

A l'équipe d'Annecy

A Fred, Nicolas, Anne, Stéphanie, Claire et au Dr Coront, pour m'avoir accueillie pendant 6 mois, c'était vraiment super sympa !

A l'IDH

A Sandrine, parce que grâce à toi j'ai appris ce que c'était de travailler en équipe, pour ce que tu m'as appris sur les soins palliatifs et tout le reste, mais aussi pour les petits moments de craquage où tu étais toujours là. Tu es vraiment un excellent médecin et une très belle personne ! Tu resteras une des plus belles rencontres de mon internat ! Et peut-être qu'on aura l'occasion de retravailler ensemble, qui sait ?

A Hélène, pour avoir toujours été là quand c'était nécessaire, pour la petite bière à 21h30 quand vraiment la journée était horrible, c'était vraiment sympa de te retrouver à la Mut !

Au Dr Long, malgré un stoïcisme à toute épreuve, tu étais toujours là quand il le fallait, et merci de m'avoir transmis tes connaissances sur le cancer du testicule et ses facteurs de risque. ^^

Au Dr Albin, pour avoir supporté les pétages de câbles, et pour les petits cours sur les médicaments.

Au Dr Bosseray, pour votre encadrement lors de mes deux passages au 3°C qui auront marqué le début et la fin de mon externat, et surtout pour votre soutien et vos encouragements en D4.

A l'équipe du labo

A Gauthier, Claire, Bénédicte, Christine, Sylvie, Tatiana et Marie-Christine, merci pour ce que vous m'avez appris pendant ce stage labo, mais aussi pour votre aide et votre soutien pendant le Master 2 ! Petite mention pour Gauthier et tes astuces de cuisine !

A Simon, j'adore bosser avec toi, tu es toujours sympa et disponible et on rigole toujours ! Que ce soit assis sur un carton en attendant le départ d'une ultracentrifugeuse, ou devant un petit verre, on ne s'ennuie jamais ! :)

Mais aussi merci à toutes les équipes des différents secteurs, la cytologie, l'immuno, la bio mol ou le caryotype, pour m'avoir si bien accueillie et aidée quand j'en ai eu besoin !

A l'équipe du Master 2

A Benjamin, pour ton aide au labo, et surtout toutes nos discussions, ta rencontre a marqué un tournant dans mon Master 2 ! Et j'espère qu'on restera en contact encore longtemps !

A David, pour m'avoir encadrée, aidée et supportée, j'ai découvert la recherche et même si je crois qu'on peut le dire je ne suis pas faite pour ça, ce Master 2 m'a beaucoup apporté ! J'ai beaucoup aimé nos discussions éthiques et ta manière de réfléchir !

A Rachel, pour ton aide quotidienne pendant mon Master 2 et ton soutien sans faille, le terme de « bienveillante » te colle à merveille ! Sans toi, ça n'aurait vraiment pas été pareil ! Tu es une très belle personne et j'espère qu'on continuera à se voir encore longtemps !

Et merci aussi à Anne pour ton aide au labo, à Johanna pour les mardis tris et le reste, à Nathalie, parce que même si je t'ai connue qu'à la fin, on a passé des bons moments !

Aux copains

Le Club potins, il y a tellement à dire que je ne pourrais pas tout écrire ici ! ^^

A Clem, tu as été mon acolyte, ma moitié pendant toutes ces années, entre la médecine, la coloc, les soirées, les voyages, on ne s'est pas ennuyé une seule seconde !

A mon BDG, tout a commencé il y a bien longtemps maintenant, entre nos aventures au lycée, en P1, à Mada, à St Jean, à Labenne, tes collants, les pots de fleurs et tout le reste, notre amitié, c'est pour la vie !

A Clémence, et Zazou, ce premier voyage à Saint Jean-de-Luz pour « surfer » aura vraiment marqué le début d'une belle amitié, entre les vacances à Labenne, le refuge Peclat Polset, les virées en Suisses, les Nouvel Ans à la Thuile, toutes nos soirées : la niveau 10, la téquila, le

jardin de Clémence et j'en passe, on aura vraiment passé des bons moments ! Sans oublier : la coloc avec Clémou, les sorties footing et les week-ends ski avec Zazou !

A Clairou, pour ta motivation sans faille à organiser nos WE filles, et à nous rassembler dès que possible, pour les soirées, les bons moments et tout le reste !

A Coco, même si tu es loin maintenant, c'est toujours un plaisir de te revoir avec ta petite famille !

A Cyril, Tibo, Gusgus, Clément, Nico et Gilles, heureusement que vous êtes là pour apporter un peu de testostérone aux week-ends filles ! Et Lise et Ella, ne vous inquiétez pas, un jour on vous fera des copains, c'est promis ! ^^

La BAM

A Manon, pour cette année de coloc qui est tombée au bon moment et qui a été trop cool, pour ton soutien à toutes mes crises de panique, même si tu n'en comprends pas l'origine, et pour ta zénitude à tout épreuve ! Mais aussi nos soirée sushi, et pâté-croûte^^, nos séances d'escalade, les soirées bières, les sorties rando, tous nos voyages et tout le reste !

A Guigou, pour tout ce qu'on a vécu et même si ça n'a pas toujours été facile, je garde en mémoire tous nos bons moments ! Je suis très contente que tu aies trouvé Tiph et je crois qu'elle est parfaite pour toi !

A BeBe, entre nos volleys enflammés, les vacances à Sanguinet, les soirées jeux, les soirées bar, mais aussi les vols de doudounes ou de clés, on ne s'ennuie jamais avec toi !

A Guigui, mon neurologue préféré, nos footings à la Bastilles, nos discussions, les randos et les pauses bières me manquent déjà !

A Toto et Claire, le couple parfait ! C'est toujours un plaisir de passer des moments avec vous, que ce soit autour d'une bière, au ski de fond, au babyfoot, en rando ou ailleurs !

Mais aussi

A Vincent, merci d'être toujours là pour moi, de jour comme de nuit, tu as été mon pilier pendant toutes ces années, et je ne pourrais jamais assez te remercier !

A Mathilde et Coline, depuis cette fameuse soirée cowboys et indiens, en passant par les WEI, St Jean de Luz, les fêtes de Bayonne, la Turquie, l'Amérique du sud, la Pachacaca, et vos coups de gueule mémorables, c'est toujours génial de vous voir ! A Romain et Damien, vos deux moitiés, c'est un plaisir de vous avoir rencontrés, et on passe toujours de bons moments tous ensemble !

A ma Thea, notre amitié est très importante à mes yeux et j'espère qu'elle durera encore longtemps :)

A Laure, malgré toutes les années, notre amitié est toujours intacte et j'adore passer du temps avec toi, et surtout nos discussions sur la Vie ! Je suis ravie qu'on puisse travailler ensemble !

A Laurène, après toutes ses années c'est toujours un plaisir de partager des moments ensemble autour d'une bière ou d'un petit repas !

Sans oublier Madou, Flo, Céline, Florent, Wassima, Margaux, Hugo, les copains de l'internat d'Annecy ! Pour les soirées, les randos, le Seigneur des Anneaux et surtout ... les volleys !!!

Et aussi Anne, Flo, Sophie, Béné, Louis, Marie, Aurélien, je suis ravie d'avoir fait votre connaissance et c'est toujours un plaisir de partager une raclette, ou une soirée jeu !

A ma famille

A mes parents, merci d'avoir toujours été là pour moi, et de votre soutien sans faille ! Je n'aurais jamais réussi ces études sans vous !

A mes frères, Clément, Arnaud et Baptiste, pour votre soutien pendant ces années de concours qui n'ont pas été évidentes ^^ pour les footings, les parties de Yam et tout le reste :)

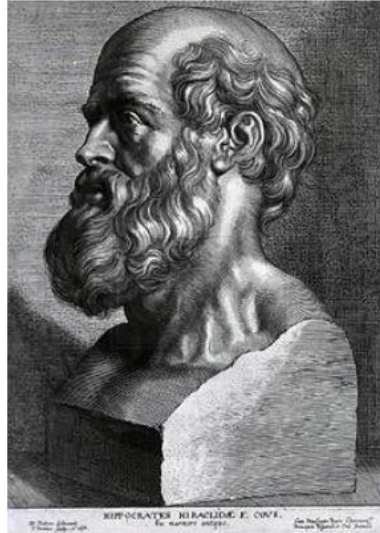
A Amatxi pour m'avoir accueillie pendant ce Master 2 mais aussi pour toutes les vacances à St Jean-de-Luz, et pour ton soutien pendant toutes ces années !

A Anne et Christophe, pour tous ces week-ends de l'Ascension qui sont indispensables !

A la famille Guihard, Chantal et Gérard, c'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous autour d'un bon repas ! Et ma Valou, pour tout ce qu'on a vécu, même si on se voit moins qu'avant, tu es toujours indispensable à mes yeux !

A la famille Zahnd, Cécile, Éric, Eloïse, Lucile, Paolo et Luna pour m'avoir accueillie dans la famille ! C'est un grand plaisir !

A Flo mon chéri, pour tout ce qu'on partage, nos voyages, les footings pas toujours consentis, les week-ends en famille, les fous rires, les discussions plus sérieuses, et même si parfois on manque quelque peu d'organisation, on finit toujours par s'en sortir :) Mais surtout merci d'être là au quotidien, de me soutenir dès qu'il le faut, et de gérer mes angoisses. Je t'aime tout simplement !



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.