



**HAL**  
open science

# Facteurs pronostiques gériatriques du cancer colorectal métastatique du sujet âgé

Marie-Prune Sirot-Devineau

► **To cite this version:**

Marie-Prune Sirot-Devineau. Facteurs pronostiques gériatriques du cancer colorectal métastatique du sujet âgé. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03514772

**HAL Id: dumas-03514772**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03514772v1>**

Submitted on 6 Jan 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER – NIMES

---

**THESE**  
Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par  
**Marie-Prune SIROT-DEVINEAU**

Le 7 Décembre 2021

**FACTEURS PRONOSTIQUES GERIATRIQUES DU CANCER  
COLORECTAL METASTATIQUE DU SUJET AGE**

Directeur de thèse : Docteur Simon AZAN

**Jury**

Président : Monsieur le Professeur Hubert BLAIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur Marc YCHOU  
Monsieur le Docteur Simon AZAN

Membre invité : Madame le Docteur Ernestine FERREIRA

THESE  
Pour obtenir le titre de  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par  
**Marie-Prune SIROT-DEVINEAU**

Le 7 Décembre 2021

FACTEURS PRONOSTIQUES GERIATRIQUES DU CANCER  
COLORECTAL METASTATIQUE DU SUJET AGE

Directeur de thèse : Docteur Simon AZAN

**Jury**

Président : Monsieur le Professeur Hubert BLAIN

Asseseurs : Monsieur le Professeur Marc YCHOU  
Monsieur le Docteur Simon AZAN

Membre invité : Madame le Docteur Ernestine FERREIRA

## Liste du corps enseignant

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHFORD Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUIITER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIÉ Jean Pierre

### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivuer	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

### Docteurs Emérites

PRAT Dominique  
PUJOL Joseph

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

---

---

#### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

##### PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale



TOUITOU Isabelle

Génétique

VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia

Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine

Nutrition

AZRIA David

Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria

Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric

Chirurgie viscérale et digestive

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles

Pédiatrie

CAMU William

Neurologie

CANOVAS François

Anatomie

CAPTIER Guillaume

Anatomie

CARTRON Guillaume

Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume

Cardiologie

CHANQUES Gérard

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

CORBEAU Pierre

Immunologie

COULET Bertrand

Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAUVILLIERS Yves

Physiologie

DE TAYRAC Renaud

Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John

Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

### **PU-PH de 2ème classe**

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

#### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIÈRE Laurent (Sociologie, démographie)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

#### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc



**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

---

**Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel**

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIÈRES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
<b><u>MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe</u></b>	
BERGOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques



**Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

**MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

**MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

**Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

---

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Maitres de Conférences des Universités**

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

---

#### Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUICHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**PH chargés d'enseignements**

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUROUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

## **Remerciements**

## Remerciements

*Aux membres du jury,*

Au Docteur Simon Azan, pour m'avoir encadré, inspiré et supporté tout au long de ce travail de thèse. Merci pour ta patience, ta bienveillance, ta disponibilité et ta rigueur jusqu'aux derniers instants. Tu es un exemple que j'aimerais suivre.

Au Professeur Hubert Blain,

Je vous remercie d'accepter de présider le jury de cette thèse. Merci de m'avoir permis de trouver ma place au sein de cette spécialité, j'espère en être digne.

Au Professeur Marc Ychou,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour votre accueil à l'ICM qui m'aura permis de foncer en direction de l'onco-gériatrie.

Au Docteur Ernestine Ferreira, pour m'avoir transmis l'amour de l'oncogériatrie. C'est par toi que ce travail a commencé, merci d'accepter de juger mon travail. Merci de continuer à m'inspirer et à me faire rire.

*Aux gériatres, ma deuxième famille,*

*A Manu et JB, les parents de la gériatrie merci d'avoir veillé sur moi, j'espère garder Ida un jour ; Arthys le taré de l'aventure, partenaire de soirées arrosées sans jamais vomir ; Mailys trop belle trop parfaite mais jamais énervante tu vas faire des merveilles au MISAG, Marinou je perdrais aux blindtests sans toi ; Nadia maman et médiatrice de l'UMG ! Vincent et à tes chaussures qui s'éclairent en soirée (si jalouse) ; Camille et nos petits rhums pizza coloriage dans les moments de faiblesse ; Myloche et ta poisse tu es pire frontale que moi (on peut se potentialiser et tout péter) ; Céline future chef de l'UCC toi seule le peu ; Nejm tu devrais avoir 8 bras ! merci pour ton dévouement pour chacun d'entre nous ; Valou le roi de l'extraction manuelle et du squash, bientôt*

dans The Voice ; *Pauline* un jour on squaschera (ou pas) ; *Anne-Lyne*, petit rayon de soleil réunionnais ; *Joséphine* et oui la province c'est viable !

*A l'équipe du MISAG, du SSR, de l'HDJ et UMG,*

Ma deuxième famille,

Merci de m'avoir encadrée, transmis vos connaissances, aidé à grandir et à raisonner. Vous m'avez tout appris !

A Franck (roi de l'optiflow) tu as les plus beaux tatoos ; A Marianne (alias Bichon) merci pour ta patience et ton amitié ; Melissa & Jen le combo gagnant d'une bonne garde poissonneuse (qu'est ce qu'on a rit, bon voyage les filles) ; sans oublier Mathilde (marche moins vite sérieux), Isa, Fanny, Pascal, Yasmina, Mimi, Charlotte, Léa et tous les autres que j'oublie sûrement mais qui comptent tout autant à mes yeux. Merci de m'avoir supporté.

Sans vous Balmès n'est rien, et les internes non plus ! ne changez jamais, ne partez pas trop vite vous avez encore beaucoup à transmettre, papies et mamies ont grand besoin de vous.

Merci à mes co-internes, partenaires de messes basses : Cindy (petite douceur) ; Nico (mon futur mari) j'irais aux urgences pour toi ; Florin (tu préfères les zizis mais tu jouais le jeu bravo) ; Thérèse (pâtissière hors norme) ; Eddine et ta déco de mauvais goût ; Léo (alias papi) arrête la rhumato c'est bon viens !

Merci aux chefs du MISAG ; à Guillaume pour ta disponibilité et gentillesse ; Aurélie pour honorer nos pots de départs, Sarah (alias Sarap) pour les chouquettes, ton humour, tes cris de mouette sur les cours, ton amitié ; Seb pour nos débuts novices et discussion si beaux ;

Merci aux chefs de SSR, Béatrice, Stéphanie et Arielle, pour votre accueil et votre disponibilité.

Merci aux chefs de l'HDJ et de l'UMG ; Ernestine, Priscille, Emmanuelle, Chokri ...

Vous allez me manquer !



*A l'équipe des urgences de Montpellier,*

Merci pour votre accueil et votre passion du métier qui fut difficile à me transmettre ! Merci de m'avoir guidée dans mes débuts.

*A l'équipe de l'ICM,*

Merci à tous pour votre accueil et votre patience,

Marie merci pour ta confiance ; *Lisou* reine des apéros petite douceur ; *Dédé* et tes descentes de rhum, *Juju* si heureuse de t'avoir comme cointerne à nouveau et de te compter parmi mes amis.

Merci à toute l'équipe médicale, pour votre aide et votre soutien, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir fait tant rire, j'ai passé un joyeux Noël grâce à vous, vous me manquez.

*A mes amis nantais,*

Audrey, à tous nos voyages en car pour la grande ville ! tu es là depuis le début, malgré la distance, l'amitié reste la même ; Chloé & Juliette, merci de continuer à garder le lien de nos folles années, lors de weekends aux 4 coins de la France, créatrices de Pinata en tout genre !!

Arthur, ma toiture adorée, merci de rester unique et si important pour moi.

La team « Chavagnes » toujours au complet, Fanny, Marion, Marie-Caro, rejointe par Ségolène, merci pour tous ces souvenirs indélébiles et si heureux !

*A mes amis Montpelliérains,*

Juliette, notre rencontre si romantique au PC sécu d'Alès n'était que les prémices d'une aventure exceptionnelle ; Lulu, mon rayon de soleil, merci pour ton immense générosité et tout ton amour qui déborde (tu as trouvé un Seb avec qui le partager et le décupler); Alia (ma biche d'amour), ta passion des chats m'angoisse ! merci de m'avoir soutenu dans les moments difficiles (j'ai aimé dormir sur ton tapis), merci d'entretenir notre si belle amitié ; Sarah, ma petite Sarap, cheffe et

amie, tu as loupé ta carrière de crêpière, merci pour ton écoute ton soutien à toute épreuve, pour tes tup de gâteaux et pour tes tournées de shooters au Rockstore !  
Et à tous ceux cités plus haut, qui font partie de ma vie.

*A Amélie (ma Doudou),* merci pour ta grande amitié sans faille, merci pour tous ces moments de folie réunionnais, merci pour ton accueil dans ta famille si exceptionnelle, je te rejoins vite !

*A ma belle-famille,* merci pour votre accueil et votre écoute, bien que je sois une joueuse médiocre,

*A ma famille,*

*A mes cousins et cousines, Pierre, Jad, Marie, Guillaume, François-Marie, Thomas, Emilie, Camille, Yves-Henri, Charlotte, Violaine, Jean-Benoit, Briec, Hermance, Amaury, Tegonnec, Enguerrand,* pour tous ces moments festifs et si conviviaux,

*A mes oncles et tantes Jean-Luc & Florence, Edith, Benoîte,* merci pour votre soutien tout au long des mes études.

*A mon parrain Savin* et sa moitié *Ludivine,* merci pour votre si grand cœur et votre bienveillance.

*A ma marraine Anne (Fafa)* et sa moitié *Nathalie (Babou),* merci pour vos colis réconfortants lors de mes Noëls à l'hôpital, merci pour toutes vos attentions qui n'ont cessées de me suivre, merci pour votre tendresse,

*A ma chère Yana,* et ton accent irlandais, merci de me ravitailler en chaussettes, merci pour ton amour de chaque instant et ta générosité,

*A ma grand-mère Marie (Amère, Gram-Gram),* et tes goûters brioche chocolat chaud et aux petits fours dont tu as le secret, merci pour ton amour,

*A ma grand-mère Marie-Françoise,* et à ton goût des belles choses, merci pour ton soutien tout au long de mon parcours,

*A mon frère Gonzague (mon Zazou),* merci pour ce que tu es, pour ce que tu m'apportes et continue de m'apporter, sans toi je n'aurais peut-être pas choisi cette voie. Merci pour ta présence, ta culture et ton humour, ta grande sagesse et ta générosité.

*A ma sœur et confidente Philippine (ma Philou), merci pour cette belle complicité, je suis fière de t'avoir à mes côtés. Renaud, je ne t'oublie pas, continue de rendre Philou heureuse, j'aime t'avoir dans notre famille.*

*A mes tendres parents, les mots me manquent ... MERCI d'être là, de me soutenir dans les moments de doute, de me faire confiance, d'accepter mes erreurs et maladresses, je ne serais pas là sans vous. Je vous aime tant.*

*A mon cher et tendre Xavier, merci pour ta patience et ton soutien. Merci d'avoir supporté mes angoisses semestres après semestres, gardes après gardes. L'aventure continue ! je t'aime.*

*Je dédie cette thèse à mon grand-père, tu me manques ...*

## **Sommaire**

## Sommaire

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>- 29 -</b>
1) <i>Épidémiologie du CCR</i> .....	- 29 -
2) <i>Modalités de prise en charge du CCRm dans la population générale</i> .....	- 30 -
3) <i>Le CCRm chez la personne âgée</i> .....	- 31 -
4) <i>Évaluation oncogériatrique (CGA)</i> .....	- 33 -
A/ <i>Comorbidités</i> .....	- 35 -
B/ <i>Autonomie</i> .....	- 36 -
C/ <i>Troubles de la marche</i> .....	- 37 -
D/ <i>Troubles cognitifs</i> .....	- 39 -
E/ <i>Dépression</i> .....	- 41 -
F/ <i>Dénutrition</i> .....	- 42 -
G/ <i>Critères de Köhne</i> .....	- 43 -
5) <i>Traitement du CCRm chez le sujet âgé</i> .....	- 44 -
A / <i>Chimiothérapie</i> .....	- 44 -
B/ <i>Thérapies ciblées</i> .....	- 47 -
C/ <i>Combinaisons</i> .....	- 49 -
<b>II. MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>- 50 -</b>
1) <i>Objectifs</i> .....	- 50 -
2) <i>Critères de jugement</i> .....	- 50 -
3) <i>Population d'analyse</i> .....	- 51 -
4) <i>Recueil de données</i> .....	- 51 -
5) <i>Méthode d'analyse</i> .....	- 54 -
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>- 56 -</b>
1) <i>Démographie et données générales</i> .....	- 56 -
2) <i>Données tumorales</i> .....	- 58 -
3) <i>Données gériatriques</i> .....	- 61 -
5) <i>Données de survie</i> .....	- 72 -
6) <i>Facteurs gériatriques pronostiques de la Survie Globale (OS)</i> .....	- 75 -
7) <i>Facteurs gériatriques pronostiques de Survie Sans Progression (PFS)</i> .....	- 81 -
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>- 87 -</b>
1) <i>Population</i> .....	- 87 -
2) <i>Données générales</i> .....	- 87 -
3) <i>Traitement</i> .....	- 87 -
4) <i>Efficacité et survie</i> .....	- 88 -
5) <i>Facteurs pronostiques gériatriques</i> .....	- 88 -
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>- 89 -</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>- 91 -</b>
<b>VII. ANNEXES</b> .....	<b>- 103 -</b>

# I. INTRODUCTION

## 1) Épidémiologie du CCR

Le cancer colorectal (CCR) est un problème majeur de santé publique en France et dans le monde. Chez cette dernière, avec près de 43 336 nouveaux cas en 2018, il représente le troisième cancer chez l'homme (après celui de la prostate et du poumon) et le deuxième cancer chez la femme (après le cancer du sein). L'accès au dépistage et la résection des lésions précancéreuses ont permis de diminuer progressivement le nombre de décès. Ce dernier reste élevé, tout sexe confondu, avec 17 100 décès à déplorer en 2018, soit la deuxième cause de décès par cancer.

Ce qui classe la France au 9ème (chez l'homme) et 7ème rang (chez la femme) de taux de mortalité par CCR au sein de l'Union Européenne(1).

Les personnes ayant un cancer colorectal métastatique au diagnostic, ce qui concerne 25% des patients, ont un taux de survie à 5 ans de 11% tout sexe confondu.

Le CCR est un cancer du sujet âgé avec un âge médian au diagnostic d'environ 72 ans (77 ans chez l'homme, 81 ans chez la femme) et une survie à 5 ans qui diminue avec l'âge : 72% chez les personnes de 50 ans à 57% chez les personnes de 80 ans. Ceci en raison d'un stade souvent plus avancé lors du diagnostic mais également lié au fait qu'ils reçoivent une prise en charge sous optimale (2).

La population de plus de 65 ans est celle qui connaît la croissance la plus rapide et vit donc assez longtemps pour développer un cancer. En Europe et aux États-Unis, > 60% des nouveaux cas de cancer et > 70% des décès par cancer surviennent chez les personnes âgées de 65 ans ou plus (3). On estime que 40% d'entre eux développeront une maladie métastatique.

Mais qu'est-ce qu'un patient âgé ? En effet, l'âge chronologique peut être très différent de l'âge biologique, mais la définition de "personne âgée" diffère de tout ce qui se situe entre 65 ans et plus ou moins 80 ans selon les différents essais.

Dans la littérature, les seuils retenus pour définir les populations de personnes âgées varient selon les auteurs et les époques. L'espérance de vie s'accroît, le niveau de revenu, les comportements de consommation et l'état de santé des jeunes retraités rendent moins pertinent le seuil de 65 ans initialement utilisé.

Dans son rapport « Vivre ensemble plus longtemps », le Centre d'analyse stratégique fait la distinction entre les « personnes âgées » (ou les « aînés ») désignant les plus de 75 ans, et le « grand âge » désignant les plus de 85 ans (4).

Hors, peu d'études prennent en compte cette population âgée.

## **2) Modalités de prise en charge du CCRm dans la population générale**

La présence de métastases viscérales fait classer les patients en M1 du stade TNM et au stade IV de la classification de l'UICC (tout comme l'attente des ganglions iliaques externes ou communs).

La résecabilité des métastases est le facteur pronostique le plus déterminant toute population confondue et le seul traitement curatif possible(5)

Le traitement standard du cancer du côlon de stade III repose sur la chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante, tandis que chez les patients atteints de métastases, la chimiothérapie systémique seule ou en association avec de nouveaux agents ciblés est généralement le traitement de choix, avec une intervention chirurgicale le cas échéant.(6-9)

Il existe de nombreuses molécules efficaces utilisées, selon les schémas d'administration, seules ou en combinaison : 5FU, Oxaliplatine, Irinotecan, Capecitabine, Bevacizumab, Aflibercept, Cetuximab, Panitumumab, Regorafenib, TAS-102 et plus récemment le Nivolumab et le Pembrolizumab. (10)

Le traitement doit être individualisé en fonction du patient. En effet, le schéma thérapeutique choisi dépend de multiples facteurs : l'état général du patient, son poids, la résecabilité ou non des métastases, le statut moléculaire de la tumeur (BRAF, RAS), le statut MSI, le bilan biologique...

Il est important qu'une équipe pluridisciplinaire définisse une stratégie thérapeutique générale dès le départ. En effet, si le traitement doit être administré à des fins palliatives, pour prolonger la survie et/ou améliorer la qualité de vie, l'option de chimiothérapie la moins toxique mais la plus active doit être choisie. D'autre part, si l'intention est curative, par exemple pour faciliter une résection de métastases hépatiques dans un second temps, des niveaux de toxicité plus élevés peuvent être jugés acceptables et donc un schéma de chimiothérapie plus toxique sera recommandé.(10)

Si les métastases sont résécables, le protocole théorique se compose d'une chimiothérapie néo-adjuvante par FOLFOX (5FU + OXALIPLATINE) en vue de réaliser une chirurgie d'exérèse colique et métastatique suivie d'une chimiothérapie adjuvante identique sans association à une thérapie ciblée.

Si les métastases ne sont pas résécables, il est possible de réaliser une chimiothérapie par FOLFOX associé à une thérapie ciblée de type anti EGFR si statut RAS sauvage. Une réévaluation de la résécabilité est possible en RCP dans un second temps.

Si les métastases sont à la limite de la résécabilité, le traitement est discuté en fonction des contre-indications, du profil du patient (comorbidités) et du statut moléculaire.

### **3) Le CCRm chez la personne âgée**

Malgré d'incontestables progrès ces dernières années, la prise en charge du CCR reste sous optimale chez les personnes âgées. Les raisons en sont multiples : absence de dépistage organisé, investigations partielles, diagnostic à un stade plus avancé, craintes vis à vis des toxicités médicamenteuses et de leur gestion, poids des comorbidités, sous représentation des sujets âgés dans les études cliniques...



Ces perceptions se poursuivent malgré l'émergence de preuves selon lesquelles les patients âgés et en bonne santé atteints d'un CCRm semblent avoir une survie relative très similaire à celle de leurs homologues plus jeunes lorsqu'ils reçoivent un traitement comparable.

Dans la littérature, très peu d'études se sont intéressées spécifiquement à la prise en charge du sujet âgé. Les publications sont généralement des études de phase 2 ou des analyses rétrospectives de chimiothérapie ou de traitement reçus par les patients de plus de 65 ans inclus dans de grandes études (11).

De nombreux résultats d'études basées sur la population montre clairement que les patients âgés subissent moins d'opérations électives (12) et sont moins susceptibles de recevoir une chimiothérapie adjuvante et/ou la radiothérapie que les plus jeunes (13)(14–17). La chirurgie en particulier peut être suspendue en raison de préoccupations concernant la morbidités et mortalité postopératoires (18). Cependant, on pourrait affirmer que les personnes âgées étant sous-représentées dans les essais cliniques, les données pour l'inclusion de la chirurgie, de la radiothérapie ou de la chimiothérapie seules ou dans le plan de traitement sont plus faibles (19).

Au début des années 2000, la légitimité d'utiliser la chimiothérapie dans le CCRm du sujet âgé était questionnée (20). Des progrès significatifs dans la chimiothérapie du CCRm ont été réalisés au cours de la dernière décennie, et la durée médiane de survie globale est maintenant proche de 24 mois avec un traitement approprié.

Les schémas chimiothérapeutiques les plus largement recommandés reposent sur l'utilisation d'irinotécan ou d'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine (FOLFOX ou FOLFIRINOX) ; certaines données suggèrent un bénéfice supplémentaire avec l'ajout des agents ciblés Bevacizumab ou Cetuximab (21).

D'après une étude récente de 2014 menée aux Pays-Bas, le pronostic à long terme des patients âgés (de 60 à 89 ans) atteints de CCRm se rapprocherait de celui des patients d'âge moyen (22). Ces résultats indiquent que les patients âgés en bon état de santé peuvent bénéficier d'une thérapie intensive, incluant la chirurgie, la chimiothérapie et/ou radiothérapie, ou la chimiothérapie palliative. Alors que la prise en charge des patients fragiles doit se concentrer sur les soins palliatifs, l'âge chronologique ne doit pas déterminer la candidature à une chimiothérapie adjuvante ou palliative chez les patients âgés atteints d'un CCRm (23).

Concernant la population âgée de plus de 75 ans, l'indication d'une chimiothérapie dépend du niveau de dépendance et des comorbidités (24)(25) mais pas uniquement.

Chez les patients sans comorbidités avec un état général conservé (OMS 0 ou 1), les indications sont proches de celles des patients plus jeunes. Si ces critères peinent à être réunis, une chimiothérapie ne sera envisagée qu'après une évaluation gériatrique approfondie.

L'indication de cette dernière est guidée par la mesure du score G8; inférieur ou égal à 14 une évaluation oncogériatrique est nécessaire (26).

#### **4) Évaluation oncogériatrique (CGA)**

L'intérêt de l'évaluation oncogériatrique n'est plus à démontrer.

Le traitement des patients âgés atteints de CCRm est inévitablement influencé par d'autres conditions telles que les comorbidités, les handicaps et l'état fonctionnel ou cognitif, ainsi que le stade de la tumeur. Par conséquent, une sélection appropriée des patients est la clé pour fournir des traitements contre le cancer qui soient à la fois efficaces et sûrs. Les conditions gériatriques doivent être identifiées par une évaluation gériatrique complète (CGA) pour guider un traitement optimal. La CGA est une évaluation multidisciplinaire et approfondie pour évaluer le risque de morbidité, de mortalité et d'espérance de vie chez les personnes âgées (27).

Les Etats-Unis, en 1999, s'en inspire pour développer une échelle d'évaluation de « l'âge fonctionnel » des patients âgés atteints de cancer afin d'adapter les décisions de traitement et de stratifier les résultats en fonction de facteurs autres que l'âge chronologique, en s'appuyant sur les données littéraires existantes (28).

Donc, l'âge chronologique n'est pas un critère décisionnel en matière d'oncogériatrie. C'est l'évaluation complète du patient qui permet d'estimer les possibilités thérapeutiques en tenant

compte des ressources du patient et de ses capacités à tolérer une chimiothérapie. La conservation ou l'amélioration de la qualité de vie est l'un des principaux enjeux en oncogériatrie.

L'évaluation gériatrique permet de mettre en évidence les principaux syndromes gériatriques (chute, cognition, dénutrition, autonomie...) et de classer le vieillissement en 3 catégories (29) associés à une espérance de vie différente : fragile, intermédiaire, harmonieux. Elle passe à 70 ans de 6,7 ans à 18 ans et à 85 ans de 2,2 ans à 7,9 ans selon le mode de vieillissement fragile ou harmonieux (30)(31).

Fried et al.(32) en 2001 propose une définition plus simple de la fragilité chez les sujets atteints de cancer par la présence d'au moins trois des paramètres suivants :

- perte de poids involontaire de plus de 10 % du poids du corps en un an
- épuisement
- lenteur de la marche
- diminution de l'activité physique
- diminution de la force musculaire.

Au cours des 20 dernières années, de plus en plus de preuves démontrent que les variables examinées dans un CGA peuvent prédire la mortalité et la morbidité chez les patients âgés de cancer et découvrir des problèmes liés aux soins du cancer qui, autrement, passeraient inaperçus (33).

C'est le cas de l'étude GERICO, parue en 2021, incluant des patients de plus de 70 ans recevant une chimiothérapie adjuvante ou palliative dans le cadre d'un CCRm. 45% des patients ayant bénéficié d'une évaluation gériatrique ont été au bout de leur traitement, contre 28% des patients n'en ayant pas bénéficié. La qualité de vie et la mobilité se sont améliorées de façon significative chez les patients ayant reçu une évaluation gériatrique (34)

En 2014, la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique met à jour les recommandations concernant l'évaluation gériatrique chez les patients âgés atteints de cancer. Cette revue de la littérature recommande que les domaines suivants soient évalués : état fonctionnel, comorbidité, cognition, état de santé mentale, fatigue, statut social et soutien, nutrition et présence de

syndromes gériatriques. Bien que plusieurs combinaisons d'outils et divers modèles soient disponibles pour la mise en œuvre de l'évaluation gériatrique dans la pratique de l'oncologie, le groupe d'experts du SIOG n'a pas pu approuver l'un par rapport à l'autre (35).

L'objectif de l'étude AVAPLUS, publiée en 2017, était de compléter les connaissances sur la chimiothérapie de première intention avec ou sans Bevacizumab chez les patients âgés de plus de 70 ans atteints de CCRm et d'évaluer le rôle de l'évaluation oncogériatrique, dont chaque patient a bénéficié avant l'initiation du traitement. Un indice de performance ECOG-PS > 2 ainsi qu'un score MNA < 24 étaient associés à une durée de traitement plus courte, une survie sans progression plus courte et à un risque d'événements indésirables plus sévères (36)

## **A/ Comorbidités**

Les comorbidités, définies comme des maladies présentes au long cours, sont un problème d'importance croissante en raison du vieillissement de la population et de l'allongement de l'espérance de vie. Plusieurs scores ont été développés pour mesurer ces comorbidités et permettre d'avoir une uniformisation des pratiques : le score CIRS-G(37), le score OARS(38), le score de Charlson (39,40) et le score de Lee (41).

Le nombre de comorbidités augmente avec l'âge du patient (42).

Dans l'étude de Repetto et al publiée en 1998 (43), il est retrouvé que les patients âgés atteints de cancer avaient plus de troubles psychiatriques, cardiovasculaires, maladies neurologiques ou AVC comparés aux sujets jeunes avec cancer. Cet article concluait à une prévalence des comorbidités plus importantes chez les patients avec cancer que sans cancer.

Plusieurs études ont également montré que les comorbidités devaient être analysées indépendamment du statut fonctionnel et étaient prédictifs d'une moins bonne survie globale (44,45).

En 2012, une étude danoise (46) cherchait à savoir si les comorbidités variaient selon le type de tumeur primitive. Les cancers colorectal et pulmonaire étaient associés à un plus grand nombre de comorbidités chez les personnes âgées par rapport à la population générale. Les comorbidités

étaient associées à une augmentation de la mortalité globale chez les patients âgés atteints de cancer, mais non spécifique au type de tumeur primitive.

Donc, le nombre de comorbidités est plus important chez les patients âgés atteints de cancer que chez les patients âgés sans cancer ou que la population plus jeune. Ces comorbidités sont généralement plus sévères, dépendantes sur type de tumeur primitive et sont responsables d'une augmentation de la mortalité.

L'évaluation des comorbidités au cours de l'évaluation oncogériatrique permet donc d'adapter les éventuels traitements carcinologiques à venir.

## ***B/ Autonomie***

Dans les années 60, le score ADL a été développé pour étudier de façon globale la dépendance chez les personnes âgées. Ce score résume les performances globales en matière de soins d'hygiène, d'habillement, de transfert, de continence et d'alimentation. Plus le score ADL est bas, plus la personne est dépendante. Plus de 2 000 évaluations ont démontré l'utilisation de cet indice comme outil d'étude du processus de vieillissement (47).

Cependant un score de 6 n'exclut pas l'existence d'une dépendance plus modérée, pouvant alors être identifiée par l'évaluation de l'indépendance fonctionnelle pour les activités instrumentales de la vie quotidienne (Instrumental Activities of Daily Living, iADL) (48).

Le statut fonctionnel est un élément majeur dans la prise en charge du sujet âgé, d'autant plus en oncologie. Le déclin fonctionnel est associé à une moins bonne survie et peut aboutir à une dépendance, une institutionnalisation et une diminution de la qualité de vie. En oncologie, ce sont les scores PS et KPS qui reflètent l'état d'autonomie des patients mais ils ne sont pas adaptés et validés chez la personne âgée.

Dans une étude italienne publiée en 2001 (49), 303 patients âgés de 65 ans et plus atteints d'un cancer ont été inclus. Parmi eux, 17% avaient une limitation pour le score ADL et 59% pour le score iADL. La prévalence du déclin fonctionnel augmentait avec l'âge. En analyse multivariée, le déclin fonctionnel s'est avéré être un fort déterminant d'altération des scores ADL et iADL.

En 2007, l'âge et le déclin fonctionnel sont associés de façon significative à une durée de survie plus courte chez les patients cancéreux (50).

Le déclin fonctionnel peut survenir en cours de traitement anticancéreux. Sur un échantillon de 112 patients d'âge médian 74 ans atteints de cancer, près de 25% d'entre eux présente un déclin fonctionnel au cours de leur traitement (51).

Lors de la première année après le diagnostic, le statut fonctionnel diminue de façon significative (52).

Ces données sont confirmées en 2017 dans une étude évaluant le statut fonctionnel avant et après quelques mois de chimiothérapie chez des patients âgés de > 70 ans. Sur 387 patients inclus, un déclin fonctionnel des ADL et iADL a été observé chez 20% et 41,3% des patients respectivement. Le contexte oncologique était le seul déterminant du déclin des iADL. Le déclin fonctionnel est fortement pronostique de la survie globale (HR=2,34 pour les ADL, HR=1,25 pour les iADL) (53).

En raison de l'interaction entre déclin fonctionnel, cancer, traitement anticancéreux et résultats rapportés par les patients, l'équipe interprofessionnelle impliquée dans les soins des patients âgés à une importance cruciale (54). Le statut fonctionnel est plus altéré chez les patients âgés atteints de cancer que chez ceux non atteints de cancer.

La surveillance du déclin fonctionnel est majeur dans l'ajustement des traitements et le suivi des patients âgés atteints de cancer, d'autant plus qu'il est responsable d'une diminution de la survie globale (55).

### ***C/ Troubles de la marche***

Les chutes et les troubles de la marche sont fréquents chez les personnes âgées et leurs conséquences sont multiples et parfois lourdes de conséquences...

Une revue de littérature réalisée entre 2004 et 2014, mettait en évidence une fréquence importante de troubles de la marche et / ou risque de chute (35 à 55%) chez une population oncogériatrique (56).

La vitesse de marche lente < 0,8 m/s ressort comme facteur prédictif indépendant de mortalité dans les six mois suivant une évaluation gériatrique approfondie qu'elles que soient les modalités thérapeutiques (palliatives ou non) (57).

Lors de l'évaluation gériatrique standardisée, plusieurs échelles d'évaluation du risque de chute sont validées : le Timed Up & Go test (58), (59,60), la vitesse de marche(61,62) ou le score de Tinetti (63–66). Le questionnaire FRQ est également une possibilité pour identifier les patients à risque de chute (67).

Pamoukdjian et al. suggèrent d'utiliser le test de marche sur 4 mètres (au seuil de 1 m/s) comme nouveau test de dépistage de la fragilité chez les patients cancéreux âgés (65 ans et plus)(68).

Stone et al. en 2012 (69) avaient pour objectif d'identifier l'incidence des chutes ainsi que les facteurs de risque de chute chez les patients atteints d'un cancer. Avec un âge médian de 68, presque 50% des patients de plus de 65 ans ont chuté. Le temps médian avant la chute était de 96 jours. La présence d'une tumeur cérébrale primitive ou de métastase cérébrale, le nombre de chute au cours des 3 mois précédents, la présence d'une dépression majeure, la dose de benzodiazépines utilisée et la douleur liée au cancer représentaient des facteurs de risque de chute.

Quel que soit le type de cancer, l'âge avancé au moment du diagnostic du cancer et la dépendance dans les activités de la vie quotidienne étaient des facteurs indépendants importants associés à une probabilité accrue de déclarer des chutes et des difficultés d'équilibre et/ou de marche au cours des 12 derniers mois (70).

Les oncologues sont peu sensibilisés à la fréquence et l'impact des chutes dans cette population âgée. Dans cette étude, 125 patients de plus de 65 ans avec un cancer et au moins une chute au cours des 6 derniers mois avaient été inclus. On retrouvait seulement 10% de chutes dans le dossier médical, 20% d'évaluations de la marche et 17% de dosages de la vitamine D (71).

L'une des toxicités liées à la chimiothérapie est la neurotoxicité. La neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie est associée à un risque de chute plus élevé, de façon significative selon l'étude CCOP de l'Université de Rochester, en 2013 (72)(73,74).

Le taux de chute est plus élevé chez les personnes âgées atteintes de cancer que chez les personnes âgées sans cancer (75).

Williams et al. confirmaient ces données en analysant 1172 patients âgés avec un cancer. 22% des patients avaient présenté au moins une chute dans les 6 derniers mois, les patients avec un score iADL anormal chutant plus que ceux avec un iADL normal. Le nombre de médicaments, les comorbidités, le TUG > 14 secondes et une baisse d'acuité visuelle étaient des facteurs de risque de chute également identifiés dans cet article (76).

Une revue de littérature publiée en 2015 résume ces données (77). Les facteurs de risque de chute spécifiques chez la personne âgée avec cancer étant le type de chimiothérapie, le stade de la tumeur et la présence de métastases cérébrales. Les autres facteurs (TUG altéré, dépendance fonctionnelle, polymédication, etc...) étant des facteurs gériatriques connus et reconnus des chutes chez la personne âgée.

Une mise à jour de cette revue a été publiée en janvier 2021 rapporte que dans une étude, un patient âgé sur 20 a subi un impact sur le traitement du cancer en raison de chutes. Néanmoins, dans cette revue, aucun prédicteur cohérent pour les chutes et aucune étude sur les interventions de réduction des chutes dans le cadre de l'oncogériatrie n'ont été identifiés (78).

### ***D/ Troubles cognitifs***

Les troubles cognitifs définis par des troubles de la mémoire et la perte d'au moins une autre fonction cognitive (aphasie, apraxie, agnosie ou fonction exécutive) ayant une répercussion sur le statut fonctionnel et les actes de la vie quotidienne, sont fréquents chez les sujets âgés.

Le score MMSE de Folstein, développé dans les années 70, a démontré son utilité pour estimer l'importance des troubles cognitifs chez le sujet âgé (79), mais il existe d'autres tests comme le MoCA (Montreal Cognitive Assessment) (80), le test des 5 mots (81) ou encore le test de l'horloge (82).

Les oncologues sont de plus en plus confrontés aux troubles cognitifs chez leurs patients. En effet, une étude en 2005, montre que les troubles cognitifs ont un impact sur la mortalité similaire à



celui d'un cancer moyen. Il est donc important de les prendre en compte, notamment dans le cadre d'un traitement adjuvant car ces troubles cognitifs prédisposent également au risque de syndrome confusionnel et délirant lors d'une chirurgie ou d'une hospitalisation (83).

Les troubles cognitifs préexistants affectent le traitement anticancéreux.

En 2002, une étude prospective randomisée de phase 3 réalisée par la Société Francophone de Cancérologie Digestive, suggère que les troubles cognitifs (MMSE < 27/30) seraient prédictifs d'une mauvaise tolérance de la chimiothérapie chez les sujets de plus de 80 ans atteints d'un CCRm (84).

En 2008, une cohorte incluant plus de 100 000 patients âgés de plus de 68 ans atteints d'un cancer du sein, du colon ou de la prostate montre que le diagnostic de démence préexistante a eu un impact sur la survie. En effet, 33% des patients ayant reçu un diagnostic de démence sont décédés dans les 6 mois suivant le diagnostic de cancer, contre 8,5% des patients sans troubles cognitifs (85).

Une étude rétrospective publiée en 2010 (86) s'est intéressée à comparer la mortalité chez des patients âgés cancéreux atteints de troubles cognitifs et chez des patients âgés cancéreux dénués de troubles cognitifs. Les résultats en analyse multivariée ont montré une survie significativement plus élevée dans le groupe sans trouble cognitifs (médiane = 72,6 mois) par rapport au groupe ayant une déficience cognitive (médiane = 23 mois). Donc, les patients atteints de troubles cognitifs ont environ un tiers de la survie médiane du groupe témoin.

Cependant, la prévalence de la maladie d'Alzheimer serait associée à un risque réduit de cancer et des antécédents de cancer seraient associés à un risque réduit de maladie d'Alzheimer. Ce schéma serait similaire à celui observé dans la maladie de Parkinson et suggère donc une association inverse entre le cancer et la neurodégénérescence (87,88).

Les troubles cognitifs liés à la chimiothérapie (CRCl) peuvent survenir pendant ou après la chimiothérapie et représentent une préoccupation importante pour les patients âgés. La recherche suggère que CRCl peut persister pendant des mois à des années après la fin du traitement, ce qui a des implications sur la trajectoire du vieillissement cognitif normal et pathologique pour le nombre croissant de survivants du cancer à long terme (89,90).

En 2018, Zuniga et al (91) étudiaient 338 patients âgés de 70 ans ou plus avec un cancer traités par radiothérapie et/ou chirurgie (240 patients), chimiothérapie seule (34 patients) ou chimiothérapie associée à une radiothérapie (60 patients). Il était observé que les patients ayant été traités par chimiothérapie et chirurgie + radiothérapie avaient un déclin cognitif plus rapide que ceux sans cancer, renforçant le lien entre déclin cognitif et traitement oncologique.

D'autres études sont en cours pour renforcer cette idée.

La même année, une étude menée par Edwards et al.(92) précise les données statistiques concernant déclin cognitif et sujet âgé atteint de cancer chez 192 patients âgés de 70 ans ou plus. Ils observaient 63 % de patients avec un certain degré de déficit cognitif, 33 % de tableau démentiel, 30 % de déficit mineur, 18 % de démence sévère, 32 % modérée et 50 % mineure. Les facteurs de risque associés à la démence comparée aux patients âgés avec cancer sans démence étaient l'usage de warfarine, le nombre de comorbidités, les antécédents d'AVC et le statut métastatique.

### ***E/ Dépression***

La dépression est souvent associée au cancer.

Dans une méta-analyse de Krebber et al. publiée en 2014n la prévalence moyenne regroupée de la dépression chez les patients atteints de cancer variait de 8 à 14% et différait selon le type de cancer et la phase de traitement (93).

Bien que les symptômes dépressifs soient fréquemment retrouvés chez les patients âgés atteints de cancer (94)(95), la dépression est souvent sous diagnostiquée et sous traitée (94).

Des scores spécifiques de dépistage de la dépression chez le sujet âgé ont été développés (96) ; le GDS 15 étant l'échelle la plus couramment utilisée (41).

Il existe une tendance marquée des oncologues à sous-estimer la dépression chez les patients âgés, bien qu'elle soit associée à une plus faible survie (97).

L'étude ELCAPA publiée en 2016 (98), s'intéresse aux facteurs associés de la dépression clinique chez 1092 patients âgés atteints de cancer (âge moyen = 80,4 ans). Au total, 28,4% des patients présentaient une symptomatologie dépressive. En analyse multivariée, les facteurs associés à un risque de dépression étaient le sexe masculin, le stade métastatique, le PS  $\geq$  2, le score ADL  $<$  6, le déclin cognitif, les comorbidités et la douleur liée au cancer. La prévalence de la dépression du sujet âgé atteint de cancer est donc élevée.

En 2018, Goldsweig et al. montrent que le grand âge est un facteur de risque de dépression chez la personne âgée atteinte de cancer (99).

En conclusion, la dépression du sujet âgé atteint de cancer est fréquente et sous diagnostiquée, et pouvant entraîner un déclin cognitif, une moins bonne compliance au traitement et entraîner une augmentation de la mortalité dans cette population. Il est important de la dépister grâce aux échelles existantes (GDS) pour optimiser la prise en charge des patients âgés.

## ***F/ Dénutrition***

La dénutrition répond à plusieurs critères diagnostiques associés ou non chez un même patient, d'où l'utilisation du terme booléen « ou » entre chaque critère pour la définir chez le sujet âgé.

En 1997, une étude anglaise menée par Andreyev et al. (100) étudiait l'impact de la perte de poids chez des patients recevant une chimiothérapie pour un cancer digestif métastatique. Sur 1555 patients inclus sur 6 années consécutives, la perte de poids est associée à des doses de chimiothérapies plus faibles et une toxicité plus fréquente et plus sévère de façon significative. La perte de poids est également corrélée à une survie globale plus courte (HR=1.63).

La Mini Evaluation Nutritionnelle (MNA ou Mini-Nutritional Assessment) conçue dans les années 90, est validée pour fournir une évaluation unique et rapide de l'état nutritionnel des patients âgés. Elle a été traduite en plusieurs langues et validée dans de nombreux pays. L'échelle MNA s'est également avérée prédictive de la mortalité (101).

En effet, une surmortalité a été décrite chez le patient âgé de plus de 70 ans atteint de cancer (102) avec un MNA inférieur à 24 qui indique une dénutrition (MNA < 17) ou un risque de dénutrition (MNA entre 17,5 et 24).

Le MNA est un outil multidimensionnel de diagnostic de dénutrition qui évalue des facteurs anthropométriques, le comportement alimentaire, l'autonomie fonctionnelle, les comorbidités, l'état mental et les conséquences possibles de la dénutrition. Il a donc l'avantage de réaliser une mini-évaluation gériatrique.

Chez la personne âgée, les symptômes de dénutrition peuvent être plus prononcés. Le vieillissement fragilise notamment la déglutition. Cependant, aucune étude n'a fait le décompte de la part du cancer ou du vieillissement dans le risque de dénutrition du patient âgé atteint de cancer bien que pendant le traitement oncologique, cet état nutritionnel peut s'altérer encore plus du fait des thérapeutiques. La chimiothérapie est connue pour donner des effets secondaires digestifs auxquels peuvent s'ajouter des troubles du goût, pouvant perturber le comportement alimentaire.

En 2011, l'étude bordelaise INOGAD, en cours de suivi actuellement, avait pour objectif principal de réduire de 10% la mortalité à un an des patients de plus de 70 ans ayant une indication de chimiothérapie palliative à risque de dénutrition selon le MNA. L'intervention consistait en un soutien individuel nutritionnel pendant les trois premiers mois de leur traitement. L'analyse des résultats de cette étude randomisée est nécessaire pour évaluer les effets sur la survie et la qualité de vie des patients âgés (103).

### ***G/ Critères de Köhne***

Les critères de Köhne sont composés du score ECOG-PS, du nombre de sites métastatiques, des phosphatases alcalines et du taux de leucocytes. Ces critères sont des facteurs pronostiques de survie globale et de survie sans progression chez les patients âgés d'après l'étude PRODIGE 20 publiée en 2018.

Dans cette même étude, un score de qualité de vie élevé, une albumine >35 gr/L, l'absence d'anémie et un CA 19.9 <2N sont également des facteurs de bon pronostic pour la survie globale (104).

## 5) Traitement du CCRm chez le sujet âgé

Les principales molécules de chimiothérapies restent l'Oxaliplatine et l'Irinotécan, et le Bevacizumab la thérapie ciblée la plus utilisée. La séquence de traitement la plus courante reste l'oxaliplatine ou l'Irinotécan de première intention suivi de l'Oxaliplatine ou de l'Irinotécan de deuxième intention associées au Bevacizumab (suivi d'une thérapie ciblée de troisième intention). De nombreuses études continuent d'évaluer l'efficacité comparative et la rentabilité des différentes lignes et séquences de traitement pour les patients âgés atteints d'un CCRm (105).

### *A / Chimiothérapie*

#### ○ Généralités

Bien que les personnes âgées reçoivent moins de chimiothérapie que leurs homologues plus jeunes, l'efficacité de la chimiothérapie systémique chez ces derniers a été prouvée. Les données sur les effets secondaires liés au traitement n'ont pas révélé de profil de toxicité différent entre les patients âgés (106).

Pour la prise de décision, les référentiels nationaux et internationaux sont d'une aide limitée car la grande majorité des études les ayant validés ont inclus principalement des patients âgés de moins de 65 ans.

En effet, une étude bordelaise publiée en 2017 s'intéressait au traitement reçu réellement par les patients > 65 ans atteints d'un CCRm entre une chimiothérapie +/- thérapie ciblée et des soins de confort. Sur 78 patients, 11 seulement ont bénéficié d'une évaluation oncogériatrique. Sur les 36% ayant bénéficié de soins de confort, la majorité était des patients âgés ( $p < 0,0001$ ). Cette étude est

l'une des rares enquêtes fournissant un aperçu des pratiques de traitement chez les patients âgés du CCRm (107).

Un groupe de travail multidisciplinaire avec des oncologues digestifs, des gériatres et des méthodologistes du SoFOG (*Société Francophone d'Onco-Gériatrie*) a été formé en 2016 pour mettre à jour les recommandations sur le traitement médical du CCRm sur la base d'une revue systématique des publications de 2000 à 2018. Les principales recommandations publiées en 2020 pour les patients plus âgés sont :

L'omission de la chimiothérapie doit être discutée avec un gériatre pour les patients présentant des comorbidités sévères, une démence avancée, un trouble psychiatrique non contrôlé ou une perte d'autonomie sévère.

Si la réponse tumorale n'est pas l'objectif principal, une monochimiothérapie par le 5-fluorouracile associé au bevacizumab est recommandée en première intention.

Pour les patients présentant des symptômes liés à des métastases ou avec une ablation de métastases programmée, une chimiothérapie doublet associée au bevacizumab ou à un anticorps anti-EGFR dans le cadre d'une tumeur de type sauvage RAS est recommandée en première intention (108).

Concernant la chimiothérapie palliative, peu d'études s'y sont intéressées. En 2016, Lai et al publiaient une étude rétrospective sur l'utilisation de la chimiothérapie palliative chez 60 patients présentant des marqueurs de fragilité, traités pour un CCRm. Il était mis en évidence une adaptation de dose dans 67% des cas. La Capécitabine était la molécule de chimiothérapie la plus utilisée. Au cours du premier mois du début de la chimiothérapie, 20% des patients avaient été hospitalisés, 30% ont dû interrompre le traitement pour cause de toxicité et une réduction de dose de la chimiothérapie avait dû être réalisée chez 55% des patients (109).

En 2017, l'étude de Chan et al montre que les patients âgés recevaient plus de Capecitabine en monothérapie que les patients jeunes (52% contre 17% respectivement) et moins de combinaisons (47% contre 81% respectivement). En cas de combinaison de chimiothérapie, le protocole FOLFIRI était préféré au protocole FOLFOX chez les patients âgés (110).

Dans une récente méta-analyse publiée en 2018 (111), il était conclu que l'ajout de l'Oxaliplatine ou de l'Irinotecan à un traitement par 5FU augmentait la survie sans progression mais pas la survie globale avec des HR à 0,81 et 0,82 respectivement.

- **5-FLUOROURACIL (5FU) :**

Le 5-fluorouracil, introduit il y a déjà plusieurs décennies, demeure le pilier principal d'un traitement systémique, en monothérapie ou en combinaison avec d'autres molécules. Actuellement, le 5FU s'administre en perfusion continue sur 24 à 48 heures, précédée ou non d'une dose bolus en intraveineuse (112). La dihydro-pyrimidine-déshydrogénase (DPD) est l'une des enzymes clés dans l'élimination du 5FU. Les patients qui en sont déficients sont donc plus à risque de toxicité neurologique (syndrome main/pied), hématologique (anémie, thrombopénie, lymphopénie) et cardiaque (spasme coronarien, arythmie) mais peuvent également développer une mucite importante ainsi qu'un syndrome main/pieds de haut grade. Le DPD est dosé avant chaque début de traitement par 5FU (113,114).

D'une façon générale, le 5FU seul est efficace et bien toléré chez le sujet âgé.

La majorité des études publiées sur l'utilisation du 5FU seul comme traitement du CCRm du patient âgé concluent à une efficacité identique avec les sujets jeunes, en terme de taux de réponse, de survie globale et sans progression. En revanche, il existe plus de toxicités, à type de mucite, leucopénie et diarrhées notamment lors de l'ajout du bolus de 5FU (115–119).

- **CAPECITABINE :**

La *capécitabine (Xeloda)* est un antimétabolite de type fluoropyrimidine métabolisé en fluorouracile dans la cellule tumorale.

La capécitabine et le 5-fluorouracil ont la même efficacité et la même toxicité en population générale, si ce n'est une augmentation de la fréquence du syndrome mains/pieds avec la capécitabine (120). Cette dernière a cependant l'avantage d'apporter un confort pour le patient du fait de son administration orale.

- **OXALIPLATINE :**

L'*oxaliplatine (Eloxatin)* est un agent alkylant agissant sur l'ADN et causant des ponts sur la double hélice, ce qui interfère avec sa réplication et sa transcription.

- **IRINOTECAN :**

L'*irinotécan* est un inhibiteur de la topo-isomérase qui provoque des fractures de l'ADN. Lors de son administration, un syndrome cholinergique aigu peut apparaître avec principalement des diarrhées, transpirations, crampes abdominales, myosis, larmoiements et/ou hypersalivation et pour lequel une prémédication par l'atropine est indiquée.

Il faut être particulièrement attentif aux diarrhées importantes qui se déclarent plus tardivement.

### ***B/ Thérapies ciblées***

Parmi les nouvelles approches, les thérapies ciblées, comme l'anticorps monoclonal anti-VEGF (Bévacizumab) ou comme les inhibiteurs des récepteurs à l'EGF (Cétuximab), apportent incontestablement en situation métastatique une amélioration de la survie sans progression, voire de la survie globale pour l'anti-VEGF (121,122).

- **BEVACIZUMAB :**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF ; molécule fortement impliquée dans la stimulation de la néo-angiogénèse des tumeurs, couramment utilisé dans le CCR en première et deuxième intention et entre les lignes de traitement.

Le *Bévacizumab* est en général très bien toléré mais il est nécessaire de contrôler l'apparition d'une hypertension artérielle ou d'une protéinurie en cours de traitement. Une augmentation du risque thromboembolique existe, notamment chez des patients âgés.

Dans les essais cliniques randomisés dans le CCRm, le Bévacizumab a démontré son efficacité avec différents piliers de la chimiothérapie (comme l'Irinotécan ou le 5FU) (121,123).

Dans une analyse regroupée de quatre essais randomisés ayant évalué le Bevacizumab en association avec la chimiothérapie dans le CCRm, le Bevacizumab a fourni des bénéfices de survie



sans progression et de survie globale similaires chez les patients plus âgés médicalement aptes que chez les patients plus jeunes, mais un risque accru d'événements thromboemboliques.

Cependant, dans ces essais, seulement 24% des patients étaient âgés de 70 ans ou plus et sélectionnés avec un bon indice de performance et peu de comorbidités. Ce qui n'est pas représentatif de la population âgée en pratique clinique quotidienne, qui est plus hétérogène (124).

Une méta-analyse italienne de Carmin et al. Publiée en 2017 montrait un bénéfice en survie globale et en survie sans progression lors de l'association du Bevacizumab avec du 5FU chez les patients de plus de 75 ans atteints d'un CCRm (125)

L'étude PRODIGE 20 est une étude de phase II randomisée qui a évalué la tolérance d'une chimiothérapie associée ou non au Bevacizumab chez des patients âgés de 75 ans et plus atteints d'un CCRm.

L'ajout du Bévacicumab à une chimiothérapie de 1ère ligne chez ces patients est efficace et bien tolérée. (104)

#### - **CETUXIMAB :**

Le *Cétuximab (Erbix)* est un anticorps monoclonal murin chimérique dirigé contre l'EGFR. Si administré seul, le cétuximab a une activité antitumorale (126,127) et il potentialise l'effet cytotoxique de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

L'effet secondaire le plus invalidant est cutané avec l'apparition d'une éruption acnéiforme. D'autres manifestations cutanées gênantes sont la xérose et les paronychies douloureuses.

Le *Cétuximab* associé à l'*Irinotécan* chez les malades en progression en cours de chimiothérapie a été étudié dans l'essai BOND (53) et permet de noter une augmentation de la survie sans progression, mais sans effet démontré sur la survie globale. Il apparaît que l'identification de K-ras muté ou sauvage a un impact sur les résultats. Une étude de phase II publiée récemment concernant spécifiquement les patients âgés de plus de 70 ans (moyenne d'âge 76 ans) prétraités démontre un taux de réponses objectives avec l'association cétuximab-irinotécan de 21 % et une médiane de survie de 15 mois (128).

- **PANITUMUMAB :**

Le *panitumumab* (*Vectibix*) est un nouvel anticorps contre l'EGFR complètement humanisé. Le bénéfice en survie globale et sans progression semble être réservé aux patients dont la tumeur ne présente pas de mutation du gène *KRAS*.(129)

### *C/ Combinaisons*

L'association de l'*oxaliplatine* (FOLFOX) ou de l'*irinotécan* (FOLFIRI) au 5-FU a montré une efficacité supérieure en terme de réponse, mais également en terme de survie sans progression et de survie globale, comparée à la monothérapie au 5-FU. Les résultats évaluant la séquence FOLFOX suivi par FOLFIRI en cas de progression sont les mêmes que pour une séquence FOLFIRI-FOLFOX comme l'étude GERCOR l'a démontré (130). Le taux de survie globale des patients augmente de façon significative avec l'utilisation de 5-FU, *irinotécan* et *oxaliplatine* quelles que soient leur séquence et leur combinaison (131).

- **FOLFOX :**

Les associations de 5FU avec l'*irinotécan* ou l'*oxaliplatine* n'ont pas été étudiées dans le cadre d'essais spécifiques de phase III chez les patients âgés, mais uniquement dans le cadre de méta-analyses rétrospectives ou lors d'études de phase II.

- **FOLFIRI :**

L'adjonction de l'*irinotécan* au 5FU entraîne une amélioration significative de la survie chez les sujets jeunes (HR, 0,83 ;95 % CI,0,75 à 0,92 ; p = 0,0003), la tendance va dans le même sens chez les sujets âgés mais n'est pas statistiquement significative (132).

L'essai de phase II d'un groupe espagnol a étudié la tolérance et l'efficacité de la chimiothérapie par FOLFIRI en première ligne métastatique chez des patients âgés (âge moyen 72 ans). Le bénéfice obtenu est comparable à celui observé dans les essais réalisés chez des patients plus jeunes (133) ; le dernier essai français de phase II conforte ces résultats (134).

- **XELOX :**

Les données de survie mises à jour de l'étude NO16966 montrent que XELOX est similaire à FOLFOX4, confirmant l'analyse principale de la survie sans progression. XELOX peut être considéré

comme une option de traitement de première intention de routine pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (135).

## **II. MATERIEL ET METHODES**

### **1) Objectifs**

L'évaluation oncogériatrique améliore la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) de façon générale dans la population âgée atteinte d'un CCRm.

Au sein de cette évaluation, certains facteurs pronostiques gériatriques ont montré des bénéfices en survie globale ou sans progression dans le CCRm comme l'autonomie (à travers les scores ADL ou iADL, ou encore ECOG-PS) la dénutrition ou encore la présence de troubles cognitifs. Cependant, très peu d'études sont réalisées sur des sujets de plus de 75 ans, et les résultats sont pauvres.

L'objectif principal de ce travail est de mettre en évidence des facteurs pronostiques gériatriques de survie globale et de survie sans progression chez les sujets âgés de plus de 75 ans atteints d'un cancer colorectal métastatique en première ligne thérapeutique.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Descriptif épidémiologique de la population.
- Décrire la survie globale et la survie sans progression.
- Identifier des facteurs pronostiques gériatriques de la survie sans progression

### **2) Critères de jugement**

Le critère principal sera la survie globale, soit le délai entre date de diagnostic du CCRm et la date de décès (toute cause) ou la date des dernières nouvelles.

Pour la survie sans progression nous considérerons le délai entre date de diagnostic du CCRm et

la date de progression (le cas échéant) ou la date des dernières nouvelles.

Les critères secondaires utilisés dans le descriptif de la population comprennent : des données générales (démographiques) et oncologiques, données tumorales, données gériatriques et plan de traitement.

### **3) Population d'analyse**

La population concernée comprend tous les patients âgés de 75 ans ou plus, vus en consultation d'oncogériatrie à l'ICM, sur une période de 5 ans entre 2013 et 2017 inclus, traités en première ligne thérapeutique d'un cancer colorectal métastatique, soit un total de 84 patients.

### **4) Recueil de données**

Les données générales recueillies dans les comptes rendus de consultation d'oncogériatrie sont les suivantes :

- Statut OMS
- Nombre de comorbidités selon Charlson
- Albuminémie (g/L)
- Nombre de lymphocytes (/mm<sup>3</sup>)
- Clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault (ml/min)

Les données tumorales recueillies étaient les suivantes :

- Anatomopathologie => Adénocarcinome lieberkhuinien - Adénocarcinome colloïde - Autre
- Site tumoral => Caecum/colon droit - Colon transverse/gauche/sigmoïde/charnière/haut
- Tumeur primaire en place => Oui / Non
- Stade => Résécable ou non résécable
- Nombre de sites métastatiques
- Localisations métastatiques => Hépatique uniquement - Hépatique et extra-hépatique (si

extra-hépatique, préciser : poumon, cerveau, os, ganglions, péritoine, méninge) - Extra-hépatique uniquement

- Si métastases hépatiques uniquement => Nombre
- Délai d'apparition des métastases => Synchrones ou métachrones
- Présence d'une mutation RAS => Oui / Non / Non faite / Non réalisable
- Si présence mutation RAS => Type de mutation et matériel tumoral pour la détecter (pièce opératoire primitif ou métastase, biopsie métastases hépatique, pulmonaire, carcinose)
- Statut MSI => MSI / MSS / non connu
- Modalités de traitement initial si métastases métachrones => Chirurgie seule, chirurgie puis chimiothérapie adjuvante, radio-chimiothérapie concomitante puis chirurgie, radio-chimiothérapie concomitante puis chirurgie puis chimiothérapie adjuvante, radio-chimiothérapie concomitante seule, radiothérapie seule

Les données gériatriques recueillies étaient les suivantes :

- Nombre de comorbidités
- Nombre d'insuffisances d'organes
- Nombre de médicaments
- Mode de vie => Domicile ou EHPAD
- Si vit à domicile => Aides à domicile => Oui / Non, si oui : IDE (oui/non), kinésithérapeute (oui/non), auxiliaire de vie (oui/non), aide-ménagère (oui/non)
- Présence d'un aidant => Oui / Non
- Score ADL
- Score IADL
- Score MMSE
- Score miniGDS
- Score MNA
- IMC
- Perte de poids => Oui / Non => Si oui, pourcentage de perte de poids de forme en 6 mois
- Albuminémie (g/L)
- Timed Up and Go Test altéré => Oui / Non
- Appui monopodal altéré => Oui / Non
- Troubles de l'audition => Oui / Non

→ Trouble de la vue => Oui / Non

→ Score de Lee

→ Score de Charlson

→ Conclusion de l'EGS => Vieillesse harmonieuse, patient vulnérable ou fragile

Concernant le plan de traitement, les données recueillies étaient les suivantes :

→ Traitement systémique :

\* Reçu => Oui / Non

\* 5FU infuseur => Oui / Non

\* Bolus 5FU => Oui / Non

\* Capecitabine => Oui / Non

\* Oxaliplatine => Oui / Non

\* Irinotecan => Oui / Non

\* Bevacizumab => Oui / Non

\* Panitumumab => Oui / Non

\* Cetuximab => Oui / Non

\* Monothérapie => Oui / Non

\* Polychimiothérapie => Oui / Non

\* Nombre de cycles reçus

\* Dose-intensité de chaque molécule utilisée (calculée sur les 2 premiers mois de traitement)

\* Modification en cours de traitement => Oui / Non

\* Efficacité de la première ligne => Stabilité, réponse partielle, réponse complète, progression ou non analysable

→ Chirurgie seule => Préciser modalités (métastasectomie, segmentectomie, hépatectomie)

→ Chimiothérapie pré-opératoire puis chirurgie (préciser modalités chirurgie)

→ Chirurgie associée à une chimiothérapie péri-opératoire

→ Chirurgie puis chimiothérapie adjuvante

- Radiothérapie => Si oui, modalités => Pelvienne, autre -> Radiothérapie puis chirurgie
- Radiochimiothérapie puis chirurgie
- Soins de supports exclusifs
  
- Devenir à la fin de la première ligne => Décès, arrêt pour toxicité, pause thérapeutique, chirurgie, changement de ligne thérapeutique, arrêt pour progression, entretien, surveillance, intensification

## 5) Méthode d'analyse

Les variables quantitatives seront décrites par le nombre d'observations (N), moyenne, médiane, et étendu (valeurs minimum et maximum). Les variables qualitatives seront décrites par le nombre d'observations (N) et la fréquence (%) de chacune des modalités.

Le suivi médian sera estimé en utilisant la méthode inverse de Kaplan-Meier.

La survie globale et la survie sans progression seront décrites en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les courbes de survie associées seront présentées. Les distributions de survie seront comparées par le test du Logrank.

La recherche de facteurs gériatriques pronostiques (analyse univariée et multivariée) de la survie globale et survie sans progression sera réalisée à l'aide d'un modèle de régression de Cox à risques proportionnelles. Les Hazard Ratios (HR) et leurs IC95% seront présentés.

Concernant l'analyse multivariée de facteurs gériatriques pronostics, les variables significatives à l'analyse univariée (pour un seuil  $< 0.20$ , test du Logrank) ou cliniquement pertinentes, seront sélectionnées pour l'analyse multivariée.

Des modèles de régression de Cox à risque proportionnel, employant une méthode de sélection des variables de type pas à pas (stepwise avec pour seuils d'exclusion et d'inclusion des variables dans le modèle 0.20 et 0.10) seront utilisés.

Tous les tests statistiques sont bilatéraux et le seuil de signification considéré est de 5% (soit,  $p < 0.05$ ). Les analyses statistiques seront réalisées avec le logiciel STATA 16 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).



### III. RESULTATS

#### 1) Démographie et données générales

Les caractéristiques générales de la population sont présentées ci-dessous, elles ont été décrites selon le type de variable quantitative et qualitative, respectivement.

L'analyse porte sur 84 patients dont 43 femmes (51.2%) (Tableau 2). La médiane d'âge est de 81 ans (Tableau 1). Les valeurs médianes (étendue) des variables Albuminémie, Lymphocytes et DFG sont également présentées dans le Tableau 1.

Nous observons 23 patients âgés entre 75 et 79 ans, 41 patients âgés entre 80 et 84 ans, 14 entre 85 et 89 ans et 6 patients âgés entre 90 et 94 ans (Tableau 2).

Le grade OMS est de 0 ou 1 pour 47 patients (56%), nous observons 14 patients (16.7%) avec grade OMS 3 ou 4 (Tableau 2). Note : la médiane du grade OMS est de 1.

Tableau 1 : Données générales (variables quantitatives)

Variable	N	Moyenne	Médiane	Range
Age	84	81.99	81.0	[75;92]
Albuminémie	64	35.63	36.0	[17;54]
NC	20			
Lymphocytes	77	2008.94	1531.0	[610;9250]
NC	7			
DFG	75	65.79	60.0	[20;106]
NC	9			

Tableau 2 : Données générales (variables qualitatives)

Variable		N	%
Sexe	Masculin	41	48.81
	Féminin	43	51.19
Age selon médiane	<=81 ans	43	51.19
	>81 ans	41	48.81
Age (en classes)	[75; 79]	23	27.38
	[80; 84]	41	48.81
	[85; 89]	14	16.67
	[90; 94]	6	7.14
OMS	0	6	7.14
	1	41	48.81
	2	23	27.38
	3	12	14.29
	4	2	2.38
OMS (regroupé)	0	6	7.14
	1	41	48.81
	2	23	27.38
	3-4	14	16.67
OMS (regroupé)	0-1	47	55.95
	2	23	27.38
	3-4	14	16.67
Albuminémie selon médiane	<=36	34	53.13
	>36	30	46.88
	NC	20	
Lymphocytes selon médiane	<=36	39	50.65
	>36	38	49.35
	NC	7	
DFG selon médiane	<=60	39	52.00
	>60	36	48.00
	NC	9	

## 2) Données tumorales

Le type histologique le plus représenté est l'adénocarcinome Lieberkhunien (n=73, 86,9%) et les sites tumoraux les plus fréquents sont le colon transverse - haut rectum (42,9%) ainsi que le caecum - colon droit (34,5%).

78,6% des patients présentaient des tumeurs non résécables (n=66).

Le tableau 3 représente l'anatomopathologie des tumeurs, leur localisation et le stade.

Tableau 3 : Données tumorales – Anatomopathologie, site, stade

Variable	N	%
Anapath		
ADK Lieberkhunien	73	87.95
ADK Colloïde/Mucineux	8	9.64
Autre	2	2.41
Pas d'anapath réalisée	1	
Site tumoral		
Caecum/Colon droit	29	34.52
Colon transv/etc/Haut rectum	36	42.86
Moyen rectum/Bas rectum	17	20.24
Primitif non retrouvé	2	2.38
Tumeur primaire en place		
Non	37	44.05
Oui	47	55.95
Stade		
Résécable	18	21.43
Non résécable	66	78.57

La grande majorité des patients (66, soit 78,9%) ont un ou deux sites métastatiques ; 11 patients présentent 3 sites métastatiques, 4 en présentent 4 et 3 patients en présentent 5.

La localisation métastatique est distribuée de façon presque similaire entre les patients ; 27 patients (32,1%) avec une localisation hépatique seule, 29 patients (34,5%) avec une localisation hépatique et extra-hépatique et 28 patients (33,3%) avec une localisation extra-hépatique seule. Les localisations extra-hépatiques étaient principalement péritonéales et ganglionnaires.

Les métastases sont synchrones chez 51 patients (60,7%), métachrones chez 33 patients (39,3%).

Le statut MSI est inconnu chez la majorité des patients (n=62).

Le tableau 4 présente la distribution des patients selon le nombre de sites métastatiques et leur localisation.

**Tableau 1. Nombre de sites métastatiques, localisation de métastases**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Nb. sites métastatiques</b>		
1	41	48.81
2	25	29.76
3	11	13.10
4	4	4.76
5	3	3.57
<b>Nb. sites métastatiques (médiane)</b>		
1 site	41	48.81
>=2 sites	43	51.19
<b>Localisation métastatique</b>		
Hépatique seule	27	32.14
Hépatique & Extra-hépatique	29	34.52
Extra- hépatique seule	28	33.33
<b>Délai apparition des métastases</b>		
Synchrones	51	60.71
Métachrones	33	39.29
<b>Statut MSI</b>		
MSI	2	9.09
MSS	20	90.91
Non Connu	62	

La mutation RAS est présente (= oui) chez 38 patients (63,3%) des 60 patients pour lesquels la mutation a été déterminée.

La mutation KRAS est la plus retrouvée.

Le matériel tumoral utilisé pour la détermination de la mutation RAS a été la pièce opératoire chez 36 patients (48%) et la biopsie colique/rectale chez 18 patients (24%).

Tableau 2. Données de la tumeur : Mutation RAS

Variable	N	%
Mutation RAS		
Oui	38	45.24
Non	22	26.19
Non faite	11	13.10
Non réalisable	13	15.48
Mutation RAS		
Non	22	36.67
Oui	38	63.33
Missing	24	
Matériel tumoral détermination mutation RAS		
Biopsie colique/rectale	18	24.00
Pièce opératoire	36	48.00
Biopsie hépatique	8	10.67
Biopsie péritonéale	1	1.33
Biopsie pulmonaire	2	2.67
Non concerné	9	12.00
Lobectomie	1	1.33
NC	9	

### 3) Données gériatriques

Le nombre médian de comorbidités est de 4 ([0; 8]) (Tableau 6). La majorité des patients ont moins de 4 comorbidités (37 patients soit 44,1%), et 28 patients ont plus de 4 comorbidités (33,3%) (Tableau 7). Le nombre d'insuffisance d'organes est de 2 ou plus pour 43 patients (51,2%). Le nombre de médicaments pris est de 5 ou plus chez 42 patients (50%).

Le tableau 7 représente les données gériatriques regroupées à partir de la médiane de chaque catégorie.

Tableau 6. Données gériatriques : comorbidités, insuffisance d'organe et médication

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Médiane</b>	<b>Range</b>
Nb. de comorbidités	84	3.70	4.0	[0;8]
Nb. d'insuffisance d'organes	84	1.62	2.0	[0;5]
Nb. de médicaments	84	4.70	5	[0;12]

Tableau 7. Données gériatriques regroupées : Comorbidités, insuffisance d'organe et médication

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Nb. Comorbidités (méd <= vs >)		
<=4	56	66.67
>4	28	33.33
Nb. Comorbidités (classes)		
<4	37	44.05
4	19	22.62
>4	28	33.33
Nb. Comorbidités (méd < vs >=)		
<4	37	44.05
>=4	47	55.95
Nb insuf.organe (regroupé)		
0	22	26.19
1	19	22.62
>=2	43	51.19
Nb insuf.organe (médiane)		
<=2	64	76.19
>2	20	23.81
Nb. médicaments (médiane)		
<5	42	50.00
>=5	42	50.00

La majorité des patients vit à domicile (94,1% soit 79 patients).

Le tableau 8 représente la distribution des différentes aides dont ces 79 patients bénéficient à domicile. On remarque la présence d'un aidant chez 89,9% d'entre eux (71 patients), 37 patients ont une aide à domicile (46,8%).

Tableau 8. Données gériatriques : Mode de vie

Variable		N	%
<b>Mode de vie</b>			
	Domicile	79	94,05
	EPHAD	5	5,95
<b>Aides si vie à domicile (N=79 patients)</b>			
Aides à domicile			
	Non	42	53.16
	Oui	37	46.84
AM			
	Non	25	42.37
	Oui	34	57.63
	NC	20	
IDE			
	Non	40	67.80
	Oui	19	32.20
	NC	20	
Kiné			
	Non	56	94.92
	Oui	3	5.08
	NC	20	
Auxiliaire vie			
	Non	57	96.61
	Oui	2	3.39
	NC	20	
Présence d'aidant			
	Non	8	10.13
	Oui	71	89.87



Le score iADL était altéré ( $\leq 7/8$ ) chez 70,2% des patients, tandis que 58 patients (69%) étaient autonomes pour la vie quotidienne avec un score ADL  $> 5/6$ .

23 patients (28,1%) présentaient des troubles cognitifs avec un score MMSE  $\leq 23/30$ .

Selon le score MNA, 21,8% des patients souffraient de dénutrition (MNA  $\leq 25$ ) et une perte pondérale est observée chez 56 patients (69,1%). 17% des patients avaient un IMC  $< 21$ , signe de dénutrition.

Le score de Lee est  $\geq 14$  chez 45,1% des patients (37 patients) représentant un risque de mortalité à 4 ans de 64%. 32 patients (39%) ont un score de Lee compris entre 10 et 13 représentant respectivement une mortalité à 4 ans de 42%.

Le TUG est altéré chez 50,6% des patients, l'appui unipodal chez 72,8% des patients.

54,2% des patients présente des troubles de l'audition, 36,1% des troubles visuels.

Après l'évaluation gériatrique standardisée, 49 patients étaient considérés comme fragiles (58,3%), 28 comme vulnérables (33,3%) et seulement 7 patients (8,3%) étaient considérés comme ayant un vieillissement harmonieux.

Les données gériatriques de l'EGS sont détaillées dans les tableaux 9, 10 et 11.

Tableau 3. Données gériatriques : Evaluation Gériatrique Standardisé (EGS) (variables quantitatives)

Variable		N	Moyenne	Médiane	Range
ADL		84	5.42	6.0	[1;6]
	NC	0			
IADL		84	5.00	5.0	[0;8]
	NC	0			
MMSE		82	25.48	26.0	[12;30]
	NC	2			
miniGDS		83	1.35	1.0	[0;4]
	NC	1			
MNA		79	20.38	21.0	[8;28]
	NC	5			
IMC (Gé)		84	24.61	24.0	[15;40]
	NC	0			
% Perte poids de forme en 6 mois		65	7.95	7.0	[0;25]
	NC	19			
Lee score		82	13.26	13.0	[6;20]
	NC	2			

Tableau 4. Données gériatriques : EGS (variables qualitatives)

Variable	N	%
ADL (regroupé)		
ADL>5	58	69.05
ADL<=5 (Anormal)	26	30.95
IADL (regroupé)		
ADL>7	25	29.76
ADL<=7 (Anormal)	59	70.24
MMSE (regroupé)		
MMSE>23	59	71.95
MMSE<=23 (Anormal)	23	28.05
NC	2	
miniGDS (regroupé)		
GDS=0	35	42.17
GDS[1-4] (Anormal)	48	57.83
NC	1	
MNA (regroupé)		
MNA<17(Dénutri)	17	21.79
MNA: [17; 23]	38	48.72
MNA:[24;30] (Non dénutri)	23	29.49
NC	6	
IMC (Gé) classes		
IMC<21(Dénutri)	15	17.86
Normaux	31	36.90
Surpoids	23	27.38
Obèse (>=30)	15	17.86
Perte pondérale		
Non	25	30.86
Oui	56	69.14
NC	3	
Lee (regroupé)*		
[6; 9]	13	15.85
[10; 13]	32	39.02
>=14	37	45.12
NC	2	
Lee (regroupé)		
[0; 13]	45	54.88
>=14	37	45.12
NC	2	

Tableau 5. Données gériatriques : EGS, suite (variables qualitatives)

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
TUG altéré		
Non	40	49.38
Oui	41	50.62
NC	3	
Appui monopodal altérée		
Non	22	27.16
Oui	59	72.84
NC	3	
Troubles audition		
Non	38	45.78
Oui	45	54.22
NC	1	
Troubles visuels		
Non	53	63.86
Oui	30	36.14
NC	1	
Conclusion EGS		
Vieillesse Harmonieux	7	8.33
Patient Vulnérable	28	33.33
Patient Fragile	49	58.33

#### 4) Données de traitement

64 patients (76,2%) ont reçu un traitement systémique ; 84,38% en poly chimiothérapie.

78, 13% des patients avaient recours au traitement par 5FU infuseur (50 patients).

Les détails des différents traitements sont présentés dans le tableau 12.

**Tableau 6. Données traitement : Traitement systémique reçu**

<b>Variable</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
Tt systémique reçu	Non	20	23.81
	Oui	64	76.19
<b>Si traitement systémique reçu</b>			
5FU infuseur	Non	14	21.88
	Oui	50	78.13
5FU bolus	Non	36	56.25
	Oui	28	43.75
Xeloda	Non	56	87.50
	Oui	8	12.50
Tomudex	Non	63	98.44
	Oui	1	1.56
Oxaliplatine	Non	21	32.81
	Oui	43	67.19
Irinotecan	Non	56	87.50
	Oui	8	12.50
Bevacizumab	Non	44	68.75
	Oui	20	31.25
Panitumumab	Non	57	89.06
	Oui	7	10.94
Cetuximab	Non	64	100.00
Monothérapie	Non	54	84.38
	Oui	10	15.63

Le protocole le plus fréquemment utilisé (25%) a été le 'FOLFOX4 simplifié'.

45,3% des patients ont reçu entre 1 et 4 cycles de traitement, 37,5% entre 5 et 8 cycles.

27 patients ont bénéficié d'une adaptation de dose (64,3%), 11 patients d'une maintenance de traitement (17,2%). Une modification en cours de traitement a été réalisée chez 26 patients (41,3%) principalement en lien avec des effets indésirables ou une intolérance du traitement.

Tableau 7. Données traitement : Nombre de cycles, adaptation de dose, modifications en cours

Variable		N	%
Nb de cycles (regroupé)	[1 - 4]	29	45.31
	[5 - 8]	24	37.50
	> 8	11	17.19
Adaptation de dose	Non	15	35.71
	Oui	27	64.29
	NC	22	
Maintenance	Non	53	82.81
	Oui	11	17.19
Modification en cours de traitement	Non	37	58.73
	Oui	26	41.27
	NC	1	

Après la première ligne de traitement, 30,1% des patients sont en réponse partielle, 26,98% ont une stabilité de leur cancer, 31,75% sont en progression et seulement 3,17% des patients sont en réponse complète.

25% bénéficieront d'un changement de ligne thérapeutique, 11,29% des patients sont décédés.

20,48% des patients ont bénéficiés exclusivement de soins de support compte tenu de leur état général ou du stade de la maladie.

Les différentes modalités de traitement sont détaillées dans les tableaux 14 et 15.

**Tableau 8. Données traitement : Efficacité et devenir de la première ligne**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Efficacité 1ere ligne</b>		
Stabilité	17	26.98
Réponse Partielle	19	30.16
Réponse Complète	2	3.17
Progression	20	31.75
Non analysable	5	7.94
Missing	1	
<b>Devenir fin 1ere ligne</b>		
Décès	7	11.29
Arrêt pour toxicité	3	4.84
Pause thérapeutique	10	16.13
Chirurgie	8	12.90
Changement ligne thérapeutique	16	25.81
Arrêt pour progression	4	6.45
Entretien	9	14.52
Surveillance	2	3.23
Intensification	3	4.84
Missing	2	

Tableau 9. Données traitement : Chirurgie, RT, CT

<b>Variable</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
Chirurgie seule	Non	81	96.43
	Oui	3	3.57
CT pré-op puis Chirurgie	Non	77	91.67
	Oui	7	8.33
Chirurgie + CT péri-op	Non	82	97.62
	Oui	2	2.38
Chirurgie puis CT adjuvante	Non	77	91.67
	Oui	7	8.33
RT	Non	37	92.50
	Oui	3	7.50
	NC	44	
RT puis Chirurgie	Non	63	98.44
	Oui	1	1.56
	NC	20	
RCT puis Chirurgie	Non	83	98.81
	Oui	1	1.19
Soins de support exclusif	Non	66	79.52
	Oui	17	20.48
	NC	1	



## 5) Données de survie

Le suivi médian des patients à partir du diagnostic de CCRm est de 31 mois (IC95% [25.0 – 54.1] mois), soit 2,6 ans (IC95% [2.1 – 4.5] ans).

La Survie Globale (OS) et la Survie sans Progression (PFS) sont estimées à partir de la date du diagnostic de CCRm.

La médiane d'OS est de 20,1 mois (IC95% [15.1 – 28.0] mois) avec 72,1% de survie à 12 mois. 59,5% des patients sont décédés à la date des dernières nouvelles, soit 50 patients.

La médiane de PFS est de 9,1 mois (IC95% [9.1 – 12.1] mois) avec 85,7% de patients en progression à la fin du suivi (n=72) et 40,8% de survie sans progression à 12 mois.

Les graphiques d'OS et de PFS sont présentés ci-dessous.

Tableau 16. Survie Globale et Survie Sans Progression

<b>Suivi Médiane, IC95%</b>	31 mois IC95% [25.0 – 54.1] mois
<b>Survie Globale (OS)</b>	
Nb. Décès	50 (59.5%)
Médiane de OS, IC95%	20.1 mois [15.1 – 28.0] mois
Survie Globale %, IC95%	
12 mois	72.1% [60.3 – 80.9]
18 mois	53.5% [40.6 – 64.7]
24 mois	46.1% [33.3 – 57.9]
36 mois	21.7% [11.3 – 34.3]
<b>Survie sans Progression (PFS)</b>	
Nb. De patients en Progression	72 (85.7%)
Médiane de PFS, IC95%	9.1 mois IC95% [9.1 – 12.1] mois
Survie sans Progression (PFS) %, IC95%	
12 mois	40.8% [29.5 – 51.7]
18 mois	21.8% [13.1 – 32.0]
24 mois	11.6% [5.5 – 20.4]
36 mois	1.7% [0.1 – 7.7]

Figure 1. Survie Globale (OS)

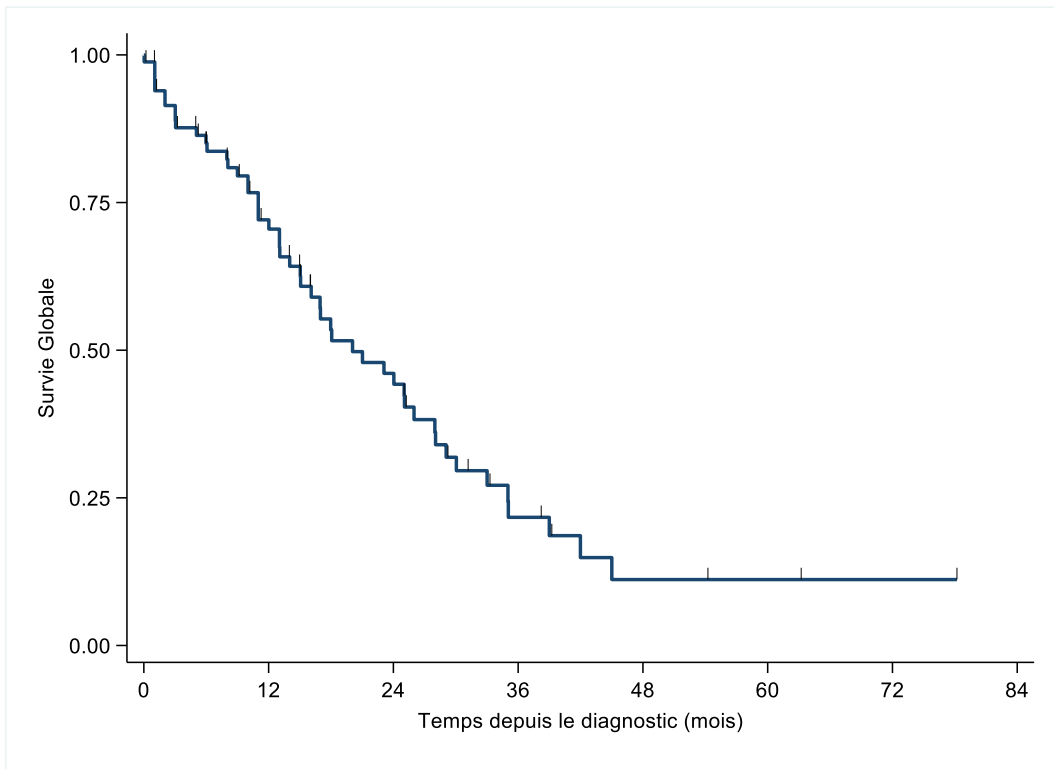
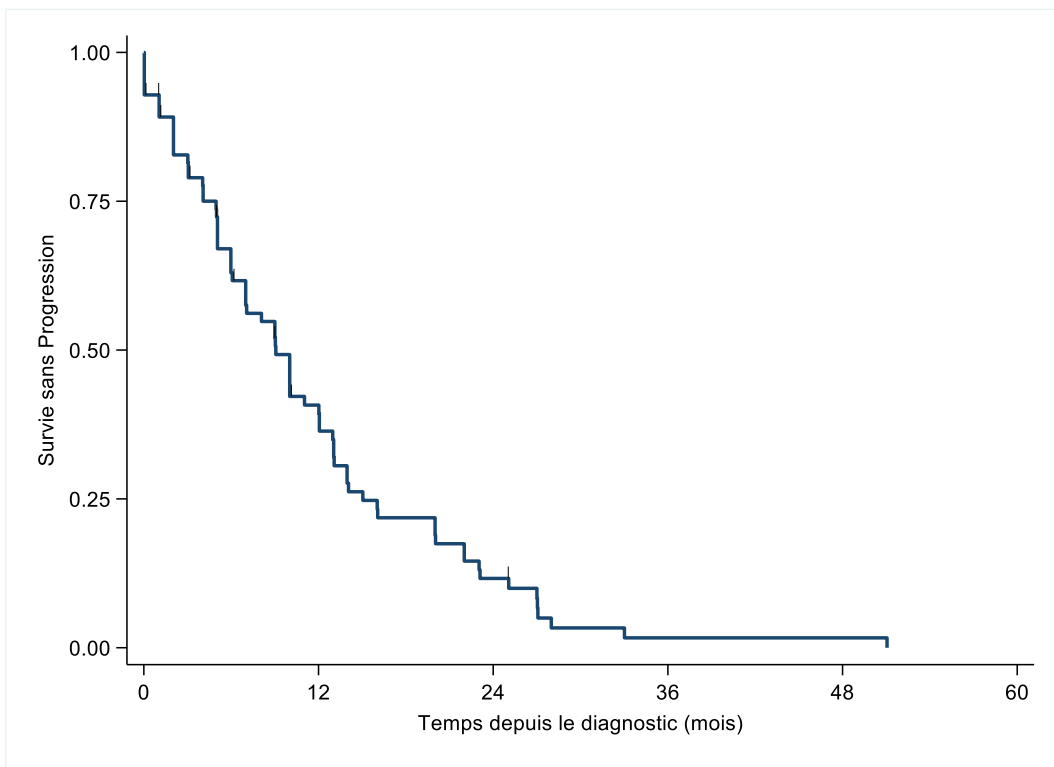


Figure 2. Survie Sans Progression (PFS)



## 6) Facteurs gériatriques pronostiques de la Survie Globale (OS)

Le tableau 17 présente l'analyse des facteurs gériatriques potentiellement pronostiques de l'OS.

On y retrouve le nombre d'évènements (décès) et le nombre d'effectif pour chaque catégorie de facteur; ainsi que les HR, leur IC95% (Inf. et Sup. étant les limites inférieurs et supérieurs de l'IC95%) et le p-value du test de Log-Rank comparant les courbes de survie entre les catégories de la variable.

A noter que pour l'analyse univariée, nous avons considéré un seuil de 0,20, soit  $p < 0,20$ .

Les facteurs identifiés comme potentiellement pronostiques de la Survie Globale, en analyse univariée, soit  $p < 0,20$ , sont :

⇒ Le grade OMS : par rapport aux patients avec grade OMS 0-1, le risque de décès est plus élevé chez les patients avec grade OMS égal à 2 (HR=1.78 ; IC95% [0.93 ; 3.40]) ainsi que chez les patients avec grade OMS 3-4 (HR=1.92 ; IC95% [0.92 ; 4.04]) ( $p=0.091$ ).

En considérant le grade OMS regroupé : le risque de décès est plus élevé chez les patients avec grade OMS 2-4 par rapport aux patients grade OMS 0-1 (HR=1.84 ; IC95% [1.05 ; 3.20] ;  $p=0.029$ ).

⇒ L'albuminémie : le risque de décès est moins élevé chez les patients avec des valeurs d'albuminémie supérieure à la médiane ( $>36$ ) (HR=0.53, IC95% [0.27 ; 1.06] ;  $p=0.068$ ).

⇒ Le nombre de comorbidités : le risque de décès est plus élevé chez les patients avec plus de 4 comorbidités par rapport aux patients avec 4 ou moins de 4 comorbidités (HR=1.55 ; IC95% [0.86 ; 2.80] ;  $p=0.141$ ).

⇒ Le nombre de médicaments : le risque de décès est plus élevé chez les patients prenant 5 médicaments ou plus (HR=2.08 ; IC95% [1.18 ; 3.67] ;  $p=0.010$ ).

⇒ Le score de Lee : par rapport aux patients avec score de Lee dans l'intervalle [0 ; 13] (à noter que dans la série il n'y a pas de patients dans le sous-groupe [0 ; 5]), le risque de

décès est plus élevé chez les patients avec score de Lee supérieur ou égale à 14 (HR=1.58 ; IC95% [0.88 ; 2.82]) (p=0.114).

⇒ Les troubles de l'audition : le risque de décès est moins élevé chez les patients avec troubles de l'audition (HR=0.58 ; IC95% [0.33 ; 1.03] ; p=0.061).

*Après croisement de nombreuses variables, il se trouve que les patients ayant au moins 2 sites métastatiques ont moins de troubles de l'audition que les autres : 63% versus 42% (p=0,057).*

*Ce qui peut expliquer la survenue des troubles de l'audition comme facteurs pronostiques gériatriques de survie globale.*

⇒ Les troubles visuels : le risque de décès est plus élevé chez les patients avec troubles visuels (HR=1.60 ; IC95% [0.89 ; 2.89] ; p=0.110).

Les graphiques représentant la survie globale en fonction des facteurs gériatriques sont dans l'annexe 1.

**Tableau 10 : Facteurs pronostiques (baseline et gériatriques) de la Survie Globale (OS).  
Analyse univariée**

Facteur pronostiques de la Survie Globale		DCD	N	HR	IC95%		p Log-rank
					Inf.	Sup.	
Sexe							0.683
	Masculin	24	41				
	Féminin	26	43	0,89	0,50	1,58	
Age selon médiane							0.810
	<=81 ans	28	43				
	>81 ans	22	41	1,07	0,61	1,88	
Age (en classes)							0.268
	[75; 79]	15	23				
	[80; 84]	25	41	1,80	0,92	3,54	
	[85; 89]	6	14	2,22	0,80	6,17	
	[90; 94]	4	6	1,11	0,37	3,35	
OMS							0.298
	0	3	6				
	1	22	41	0,97	0,29	3,26	
	2	15	23	1,73	0,49	6,08	

	3	8	12	1,80	0,48	6,83	
	4	2	2	2,20	0,37	13,23	
<b>OMS (regroupé)</b>							<b>0.187</b>
	0	3	6				
	1	22	41	0,97	0,29	3,26	
	2	15	23	1,73	0,49	6,08	
	3-4	10	14	1,87	0,51	6,83	
<b>OMS (regroupé)</b>							
	0-1	25	47				<b>0.091</b>
	2	15	23	1,78	0,93	3,40	
	3-4	10	14	1,92	0,92	4,04	
<b>OMS (regroupé)</b>							<b>0.029</b>
	0-1	25	47				
	2-4	25	37	1.84	1.05	3.20	
<b>Albuminémie selon médiane</b>							<b>0.068</b>
	<=36	21	34				
	>36	13	30	0,53	0,27	1,06	
	NC	16	20				
<b>Lymphocytes selon médiane</b>							<b>0.416</b>
	<=36	23	39				
	>36	23	38	0,79	0,44	1,41	
	NC	4	7				
<b>DFG selon médiane</b>							<b>0.475</b>
	<=60	22	39				
	>60	21	36	1,24	0,68	2,28	
	NC	7	9				
<b>Comorbidité, insuffisance organe, médication</b>							
<b>Nb. Comorbidités (médiane)</b>							<b>0.141</b>
	<=4	32	56				
	>4	18	28	1,55	0,86	2,80	
<b>Nb. d'insuffisance d'organes (médiane)</b>							<b>0.648</b>
	<=2	39	64				
	>2	11	20	1,17	0,59	2,30	
<b>Nb. médicaments (médiane)</b>							<b>0.010</b>
	<5	23	42				
	>=5	27	42	2,08	1,18	3,67	

Evaluation Gériatrique Standardisé (EGS)	DCD	N	HR	IC95%		p Log-rank
				Inf.	Sup.	
ADL (regroupé)						0.700
	ADL>5	36	58			
	ADL<=5 (Anormal)	14	26	1,13	0,61	2,10
IADL (regroupé)						0.463
	IADL>7 (soit, IADL=8)	18	25			
	IADL<=7 (Anormal)	32	59	0,81	0,45	1,44
MMSE (regroupé)						0.795
	MMSE>23	37	59			
	MMSE<=23 (Anormal)	11	23	0,91	0,46	1,81
	NC	2	2			
miniGDS (regroupé)						0.679
	GDS=0	19	35			
	GDS [1-4] (Anormal)	30	48	1,13	0,63	2,03
	NC	1	1			
MNA (regroupé)						0.262
	MNA<17(Dénutri)	10	17			
	MNA: [17; 23]	26	38	1,33	0,64	2,79
	MNA:[24;30] (Non dénutri)	10	23	0,74	0,30	1,78
	NC	4	6			
IMC (Gé) classes						0.674
	IMC<21(Dénutri)	7	15			
	Normaux	21	31	1,63	0,68	3,95
	Surpoids	14	23	1,57	0,61	4,03
	Obèse (>=30)	8	15	1,23	0,43	3,53
Perte pondérale						0.230
	Non	12	25			
	Oui	38	56	1,48	0,77	2,85
	NC	0	3			
Lee (regroupé)						0.208
	[6; 9]	10	13			
	[10; 13]	17	32	0,70	0,32	1,56
	>=14	21	37	1,25	0,58	2,69
	NC	2	2			
<b>Lee (regroupé)</b>						<b>0.114</b>
	[0; 13]	27	45			

	>=14	21	37	1,58	0,89	2,82	
<b>TUG altéré</b>							<b>0.863</b>
	Non	22	40				
	Oui	25	41	1,05	0,59	1,87	
	NC	3	3				
<b>Appui monopodal altérée</b>							<b>0.529</b>
	Non	12	22				
	Oui	35	59	1,23	0,64	2,39	
	NC	3	3				
<b>Troubles audition</b>							<b>0.061</b>
	Non	27	38				
	Oui	22	45	0,58	0,33	1,03	
	NC	1	1				
<b>Troubles visuels</b>							<b>0.110</b>
	Non	30	53				
	Oui	19	30	1,60	0,89	2,89	
	NC	1	1				
<b>Conclusion EGS</b>							<b>0.535</b>
	Vieillessement Harmonieux	7	7				
	Patient Vulnérable	17	28	0,77	0,32	1,88	
	Patient Fragile	26	49	0,63	0,27	1,47	



En analyse multivariée, les mêmes facteurs pronostiques gériatriques sont retrouvés de façon significative, à savoir : le grade OMS, l'albuminémie, le nombre de médicaments, le score de Lee, les troubles de l'audition (à interpréter avec prudence) et les troubles visuels.

**Tableau 11 : Facteurs pronostiques de la Survie Globale (OS). Analyse multivariée**

<b>Facteur</b>		<b>HR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p-value</b>
OMS (regroupé)	0-1	1		0.044
	2-4	2.83	[1.03 ; 7.79]	
Albuminémie	<=36	1		0.039
	>36	0.43	[0.19 ; 0.96]	
Nb. médicaments (regroupé)	0-4	1		0.068
	5 et plus	2.11	[0.95 ; 4.72]	
Troubles visuels	Non			0.005
	Oui	3.23	[1.42 ; 7.35]	
Score de Lee (regroupé)	[0; 13]	1		0.179
	>=14	0.50	[0.18 ; 1.37]	
Troubles audition	Non	1		0.014
	Oui	0.38	[0.17 ; 0.82]	

## 7) Facteurs gériatriques pronostiques de Survie Sans Progression (PFS)

Les facteurs identifiés comme potentiellement pronostiques de la Survie sans Progression à l'analyse univariée, soit  $p < 0.20$ , sont les suivants (Tableau 20) :

- ⇒ Le groupe d'âge : par rapport aux patients plus jeunes, soit âgés entre [75; 79] ans, le risque de progression augmente avec l'âge (hors âge  $\geq 90$  ans...) : le risque de progression est plus élevé chez les patients âgés entre [80; 84] ans (HR=1.72 ; IC95% [0.99 ; 3.01]) ainsi que chez les patients âgés entre [85; 89] ans (HR=1.82 ; IC95% [0.82 ; 4.03]) ( $p=0.080$ ).
- ⇒ Le grade OMS : le risque de progression est plus élevé chez les patients avec grade OMS 2-4 (HR=1.84 ; IC95% [1.13 ; 2.99]) ( $p=0.011$ ).
- ⇒ Le nombre de médicaments : le risque de progression est plus élevé chez les patients prenant 5 ou plus de 5 médicaments (HR=1.59 ; IC95% [0.99 ; 2.57] ;  $p=0.051$ ).
- ⇒ Le score IADL : le risque de progression est plus élevé chez les patients avec score IADL  $\leq 7$  (HR=1.50 ; IC95% [0.88 ; 2.53] ;  $p=0.124$ ).
- ⇒ Le score de Lee : le risque de progression est plus élevé chez les patients avec score de Lee supérieur ou égale à 14 (HR=1.52 ; IC95% [0.94 ; 2.47]) ( $p=0.080$ ).
- ⇒ Troubles visuels : le risque de progression est plus élevé chez les patients avec troubles visuels (HR=1.51 ; IC95% [0.91 ; 2.51] ;  $p=0.110$ ).

Tableau 20. Facteurs pronostiques (baseline et gériatriques) de la Survie sans Progression (PFS).

## Analyse univariée

Facteurs pronostiques de la Survie sans Progression		Nb. Prog.	N	HR	IC95%		p Log-rank
					Inf.	Sup.	
Sexe							0.308
	Masculin	36	41				
	Féminin	36	43	0,79	0,49	1,26	
Age selon médiane							0.868
	<=81 ans	40	43				
	>81 ans	32	41	1,04	0,65	1,67	
<b>Age (en classes)</b>							<b>0.080</b>
	[75; 79]	23	23				
	[80; 84]	34	41	1,72	0,99	3,01	
	[85; 89]	10	14	1,82	0,82	4,03	
	[90; 94]	5	6	0,66	0,25	1,76	
OMS							0.116
	0	5	6				
	1	37	41	0,90	0,35	2,31	
	2	19	23	1,88	0,70	5,06	
	3	9	12	1,45	0,48	4,34	
	4	2	2	1,28	0,25	6,64	
OMS (regroupé)							0.061
	0	5	6				
	1	37	41	0,90	0,35	2,31	
	2	19	23	1,88	0,70	5,06	
	3-4	11	14	1,42	0,49	4,09	
OMS (regroupé)							0.026
	0-1	42	47				
	2	19	23	2,06	1,18	3,61	
	3-4	11	14	1,55	0,79	3,06	
<b>OMS (regroupé)</b>							<b>0.011</b>
	0-1	42	47				
	2-4	30	37	1.84	1.13	2.99	
Albuminémie selon médiane							0.213
	<=36	30	34				
	>36	25	30	0,71	0,41	1,23	
	NC	17	20				

Lymphocytes selon médiane							0.570
	<=36	32	39				
	>36	33	38	0,87	0,53	1,42	
	NC	7	7				
DFG selon médiane							0.543
	<=60	34	39				
	>60	29	36	1,17	0,70	1,94	
	NC	9	9				
<b>Comorbidité, insuffisance organe, médication</b>							
Nb. Comorbidités (médiane)							0.415
	<=4	47	56				
	>4	25	28	0,82	0,50	1,34	
Nb. d'insuffisance d'organes (regroupé)							0.872
	0	19	22				
	1	17	19	0,90	0,46	1,74	
	>=2	36	43	1,05	0,60	1,84	
Nb. d'insuffisance d'organes (médiane)							0.989
	<=2	56	64				
	>2	16	20	1,00	0,57	1,75	
<b>Nb. médicaments (regroupé)</b>							<b>0.051</b>
	0-4	38	42				
	5 et plus	34	42	1,59	0,99	2,57	

Evaluation Gériatrique Standardisé (EGS)		Prog.	N	HR	IC95%		p Log-rank
					Inf.	Sup.	
ADL (regroupé)							0.527
	ADL>5	51	58				
	ADL<=5 (Anormal)	21	26	1,18	0,70	1,97	
<b>IADL (regroupé)</b>							<b>0.124</b>
	IADL>7 (soit, =8)	22	25				
	IADL<=7 (Anormal / Dépendance)	50	59	1,50	0,88	2,53	
MMSE (regroupé)							0.921
	MMSE>23	52	59				
	MMSE<=23 (Anormal)	18	23	0,97	0,57	1,67	
	NC	2	2				
miniGDS (regroupé)							0.863
	GDS=0	30	35				
	GDS [1-4] (Anormal)	41	48	0,96	0,59	1,55	
	NC	1	1				
MNA (regroupé)							0.975
	MNA<17 (Dénutri)	14	17				
	MNA: [17; 23]	33	38	0,97	0,51	1,83	
	MNA:[24;30] (Non dénutri)	20	23	0,93	0,47	1,85	
	NC	5	6				
IMC (Gé) classes							0.808
	IMC<21 (Dénutri)	12	15				
	Normaux	29	31	1,41	0,67	2,94	
	Surpoids	17	23	1,30	0,58	2,90	
	Obèse (>=30)	14	15	1,17	0,52	2,66	
Perte pondérale							0.993
	Non	24	25				
	Oui	47	56	1,00	0,60	1,66	
	NC	1	3				
Lee (regroupé)							0.202
	[6; 9]	12	13				
	[10; 13]	28	32	1,15	0,58	2,28	
	>=14	30	37	1,67	0,85	3,29	
	NC	2	2				
<b>Lee (regroupé)</b>							<b>0.080</b>
	[0; 13]	40	45				
	>=14	30	37	1.52	0.94	2.47	
TUG altéré							0.607

	Non	35	40				
	Oui	34	41	0,88	0,55	1,43	
	NC	3	3				
Appui monopodal altérée							0.815
	Non	19	22				
	Oui	50	59	1,07	0,62	1,83	
	NC	3	3				
Troubles audition							0.679
	Non	33	38				
	Oui	38	45	0,91	0,57	1,45	
	NC	1	1				
Troubles visuels							0.101
	Non	46	53				
	Oui	25	30	1,51	0,91	2,51	
	NC	1	1				
Conclusion EGS							0.385
	Vieillesse Harmonieux	6	7				
	Patient Vulnérable	24	28	1,79	0,72	4,47	
	Patient Fragile	42	49	1,78	0,75	4,24	

Les variables gériatriques incluses dans le modèle multivarié sont celles avec  $p < 0,20$  en analyse univariée.

Le tableau 21 retrouve des facteurs pronostiques gériatriques identiques à l'analyse univariée, à savoir :

- ⇒ Le groupe d'âge : par rapport aux patients plus jeunes, soit âgés entre [75; 79] ans, le risque de progression augmente avec l'âge (hors âge  $\geq 90$  ans...) : le risque de décès est plus élevé chez les patients âgés entre [80; 84] ans (HR=1.72 ; IC95% [0.99 ; 3.01]) ainsi que chez les patients âgés entre [85; 89] ans (HR=1.82 ; IC95% [0.82 ; 4.03]) ( $p=0.080$ ).
- ⇒ Le grade OMS : le risque de progression est plus élevé chez les patients avec grade OMS 2-4 (HR=1.84 ; IC95% [1.13 ; 2.99]) ( $p=0.011$ ).
- ⇒ Le nombre de médicaments : le risque de progression est plus élevé chez les patients avec 5 médicaments ou plus (HR=1.59 ; IC95% [0.99 ; 2.57] ;  $p=0.051$ ).

Tableau 12 : Facteurs pronostiques de la Survie Sans Progression (PFS). Analyse multivariée.

Facteur		HR	IC95%	p-value
<b>Age (en classes)</b>	[75; 79]	1		
	[80; 84]	1.92	[1.07 ; 3.45]	0.028
	[85; 89]	2.14	[0.94 ; 4.88]	0.071
	[90; 94]	0.46	[0.17 ; 1.28]	0.139
	<b>OMS (regroupé)</b>	0-1	1	
	2-4	2.51	[1.46 ; 4.31]	0.001
<b>Nb. médicaments (regroupé)</b>	0-4			
	5 et plus	1.67	[1.00 ; 2.78]	0.049

## IV. DISCUSSION

### **1) Population**

La population âgée de cette étude est très comorbide avec de nombreux syndromes gériatriques : 17,9% de dénutrition selon l'IMC (69% selon la perte pondérale) ; un risque de chute avec un TUG altéré chez 50,6% d'entre eux, 72,8% ont un appui unipodal altéré ; une dépendance pour les actes de la vie quotidienne présente chez 70,2% des patients âgés bien que 94,05% des patients vivaient à domicile, selon le score IADL ; 28% présente des troubles cognitifs avec un MMSE < 23 ; un syndrome dépressif est retrouvé chez 57,8% des patients selon le miniGDS.

58,3% des patients âgés étaient considérés comme fragiles, 8% seulement présentait un vieillissement considéré comme harmonieux.

Cette population âgée semble donc représentative de la population rencontrée en pratique clinique.

### **2) Données générales**

La majorité des CCRm au diagnostic étaient non résécables dans 76% des cas ce qui peut expliquer une partie du pronostic chez les sujets âgés. L'adénocarcinome lieberkahunien est le cancer le plus identifié avec 63,3% de mutation RAS retrouvé lors de l'examen anatomopathologique. Au diagnostic, 66 patients (78,9%) ont au moins un site métastatique, et 60,7% des métastases sont synchrones. L'âge au moment du diagnostic peut expliquer le statut métastatique du sujet âgé et la non résécabilité qui en découle.

### **3) Traitement**

Seulement 3,5% des patients ont pu bénéficier d'une chirurgie seule, 8% d'une chimiothérapie adjuvante suivie d'une chirurgie d'exérèse, 2% d'une chirurgie avec chimiothérapie péri-opératoire. Ces chiffres s'expliquent en partie par la non résécabilité du CCRm (comme expliqué ci-dessus) et un état général souvent trop altéré ne permettant pas d'anesthésie générale.

Un traitement systémique a été délivré à la majorité des patients (76%) principalement selon le protocole FOLFOX4 simplifié, à base de 5FU infuseur. Pour les patients âgés, le protocole FOLFOX



est la poly chimiothérapie la plus efficace et mieux tolérée chez le sujet âgé considéré comme non fragile.

31% des patients ont bénéficié de l'ajout de BEVACIZUMAB, en lien avec la présence de la mutation RAS. Une modification de dose de chimiothérapie a du être réalisée chez 64% des patients en lien avec la survenue d'effets indésirables (cytopénies profondes, neuropathie, diarrhées) et d'altération de l'état général malgré une posologie adaptée initialement. L'IRINOTECAN, contrairement à la population plus jeune, a très peu été utilisée chez les patients âgés en raison d'effets indésirables digestifs fréquents. Une progression du CCRm peut expliquer également le changement de ligne thérapeutique chez 41,3% des patients.

La CAPECITABINE, pourtant bien tolérée chez les sujets âgés et facile d'utilisation par sa prise per os, n'a été instaurée que chez 12% des patients.

20% des patients ont bénéficié de soins de supports exclusifs.

#### **4) Efficacité et survie**

31% des patients sont en progression en fin de première ligne de traitement et 11,3% d'entre eux décèdent. La survie globale à 1 an est de 72%, la survie sans progression à 1 an chute à 40,8%. Ce qui peut s'expliquer par une population âgée très comorbide avec des CCRm peu résécables et des doses de chimiothérapie adaptées d'emblée. A noter également que l'IRINOTECAN a été peu utilisé, ce qui peut avoir des répercussions sur l'OS et la PFS.

#### **5) Facteurs pronostiques gériatriques**

Le statut fonctionnel avec le score IADL a montré un impact sur la survie sans progression chez les patients âgés atteints de CCRm mais n'a pas montré de bénéfice significatif en survie globale dans la population étudiée. Néanmoins, le score OMS est présent et significatif en terme de survie globale et sans progression chez nos patients âgés.

Un nombre de comorbidités élevé (> 4), une polymédication ( $\geq 5$  médicaments) et des troubles visuels sont considérés comme des facteurs gériatriques pronostiques de baisse de survie globale et survie sans progression, de façon significative. Tout comme l'albumine, seul facteur de dénutrition mis en évidence dans cette étude malgré une altération d'autres éléments comme l'IMC, la perte pondérale ou encore le score MNA. Cela peut rendre l'évaluation de facteurs pronostiques gériatriques plus rapide et accessibles pour les oncologues en pratique quotidienne.

Le score de Lee, estimant le risque de mortalité à 4 ans des sujets âgés, représente également un facteur pronostique gériatrique de survie chez ces patients atteints de CCRm. Il comprend des items similaires avec les scores ADL et iADL, ce qui peut expliquer sa significativité dans cette étude.

De façon inattendue, les troubles de l'audition sont associées à une augmentation de l'OS. Ce résultat est à interpréter avec prudence. En effet, les patients ayant plus de 2 sites métastatiques ont moins de troubles de l'audition, sans qu'aucun lien n'ai pu être mis en évidence. Nous ne retiendrons pas les troubles de l'audition comme facteur pronostique gériatrique de survie.

## V. CONCLUSION

L'évaluation oncogériatrique est essentielle chez les patients âgés atteints de CCRm et à déjà montré son intérêt en terme de survie et de qualité de vie dans la littérature. Étant donné leur faible inclusion dans les études, il existe peu de recommandations concernant la population âgée.

Le nombre de comorbidités, la polymédication, le statut OMS, le score de Lee et l'albumine, sont des facteurs pronostiques gériatriques de survie globale et sans progression à prendre en compte chez les patients âgés de > 75 ans atteints d'un CCRm. Ces données, faciles d'accès en pratique clinique, sont à rechercher autant que possible.

Le score iADL altéré est un facteur pronostique gériatrique de moins bonne survie sans progression dans cette étude.

## Bibliographie

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T. Survival of cancer patients in Europe: The Eurocare Study [Internet]. 1995 [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://researchportal.helsinki.fi/en/publications/survival-of-cancer-patients-in-europe-the-eurocare-study>
2. Le cancer colorectal - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal>
3. Aapro MS, Köhne C-H, Cohen HJ, Extermann M. Never Too Old? Age Should Not Be a Barrier to Enrollment in Cancer Clinical Trials. *The Oncologist*. 2005;10(3):198-204.
4. Rapport : Vivre ensemble plus longtemps [Internet]. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <http://archives.strategie.gouv.fr/cas/content/rapport-vivre-ensemble-plus-longtemps-0.html>
5. Chirica M, Leconte M, Oberlin O, Dousset B. Cancers colorectaux : traitement chirurgical des métastases hépatiques. *Presse Médicale*. 1 janv 2012;41(1):58-67.
6. André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Gramont AD. [Oxaliplatin in combination with 5-fluoro-uracil and folinic acid as treatment of metastatic colorectal cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. août 2001;88 Spec No:S20-25.
7. Di Bartolomeo M, Maggi C, Ricchini F, Pietrantonio F, Iacovelli R, de Braud F, et al. Bevacizumab treatment in the elderly patient with metastatic colorectal cancer. *Clin Interv Aging*. 5 janv 2015;10:127-33.
8. Oukkal M, Djilat K, Hadjam RM, Mahgoun MT, Bentabak K, Graba A, et al. Bevacizumab plus oxaliplatine, acide folinique et 5-fluoro-uracile (Folfox7) en première ligne de traitement des cancers colorectaux évolués et/ou métastatiques. *Bull Cancer (Paris)*. 1 avr 2010;97(4):469-74.
9. Bouchez C, Kempf E, Tournigand C. Traitement des autres tumeurs solides métastatiques MSI/dMMR. *Bull Cancer (Paris)*. 1 févr 2019;106(2):143-50.
10. Conroy T, Guillemin F, Kaminsky MC. [Measure of quality of life in patients with metastatic colorectal cancer: techniques and main results]. *Rev Med Interne*. août 2002;23(8):703-16.
11. Netgen. Cancer colorectal et sujets âgés : y a-t-il une spécificité de prise en charge ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-204/Cancer-colorectal-et-sujets-ages-y-a-t-il-une-specificite-de-prise-en-charge>
12. Simmonds P, Best L, George S, Baughan C, Buchanan R, Davis C, et al. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. *The Lancet*. 16 sept 2000;356(9234):968-74.
13. Biganzoli L, Aapro M. Adjuvant chemotherapy in the elderly. *Ann Oncol*. 1 juin 2003;14:iii1-3.

14. Survival Associated with 5-Fluorouracil–Based Adjuvant Chemotherapy among Elderly Patients with Node-Positive Colon Cancer | *Annals of Internal Medicine* [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-136-5-200203050-00007>
15. Neugut AI, Matasar M, Wang X, Mcbride R, Jacobson JS, Tsai W, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer and Survival Among the Elderly.
16. Potosky AL, Harlan LC, Kaplan RS, Johnson KA, Lynch CF. Age, Sex, and Racial Differences in the Use of Standard Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 1 mars 2002;20(5):1192-202.
17. Age and Adjuvant Chemotherapy Use After Surgery for Stage III Colon Cancer | *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* | Oxford Academic [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnci/article/93/11/850/2906154?login=true>
18. Damhuis RAM, Wereldsma JCJ, Wiggers T. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 6457 patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 1 févr 1996;11(1):45-8.
19. sous-représentation des patients de 65 ans ou plus dans les essais de traitement du cancer | *NEJM* [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199912303412706>
20. Daniele B, Simmonds PD, Best LY, Ross PJ, Cunningham D. Should chemotherapy be used as a treatment of advanced colorectal carcinoma (ACC) in patients over 70 years of age? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 1999;35(12):1640-9.
21. Köhne C-H, Folprecht G, Goldberg RM, Mitry E, Rougier P. Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. *The Oncologist*. avr 2008;13(4):390-402.
22. van Erning FN, van Steenbergen LN, Lemmens VEPP, Rutten HJT, Martijn H, van Spronsen DJ, et al. Conditional survival for long-term colorectal cancer survivors in the Netherlands: who do best? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2014;50(10):1731-9.
23. Kim JH. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly. *World J Gastroenterol WJG*. 7 mai 2015;21(17):5158-66.
24. Papamichael D, Audisio R, Horiot J-C, Glimelius B, Sastre J, Mitry E, et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Ann Oncol*. 1 janv 2009;20(1):5-16.
25. Cancer Du Côlon Métastatique | PDF | Métastase | Cancer du côlon [Internet]. Scribd. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/114772438/Cancer-du-colon-metastatique>
26. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 1 août 2012;23(8):2166-72.

27. Hurria A, Lichtman SM, Gardes J, Li D, Limaye S, Patil S, et al. Identifying vulnerable older adults with cancer: integrating geriatric assessment into oncology practice. *J Am Geriatr Soc.* oct 2007;55(10):1604-8.
28. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer.* 1 nov 2005;104(9):1998-2005.
29. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist.* 2000;5(3):224-37.
30. Apports et limites de la consultation d'oncogériatrie [Internet]. FMC-HGE. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/apports-et-limites-de-la-consultation-doncogeriatric/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/apports-et-limites-de-la-consultation-doncogeriatric/)
31. Boakye D, Rillmann B, Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Impact of comorbidity and frailty on prognosis in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* mars 2018;64:30-9.
32. Frailty in Older People. *Lancet.* 2 mars 2013;381(9868):752-62.
33. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mai 2007;25(14):1824-31.
34. Lund CM, Vistisen KK, Dehlendorff C, Rønholt F, Johansen JS, Nielsen DL. The effect of geriatric intervention in frail elderly patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomized trial (GERICO). *BMC Cancer.* 28 juin 2017;17:448.
35. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 20 août 2014;32(24):2595-603.
36. Decoster L, Kenis C, Naessens B, Houbier G, De Man M, Lambrecht G, et al. Integrating geriatric assessment in the first line chemotherapy treatment in older patients with metastatic colorectal cancer: Results of a prospective observational cohort study (AVAPLUS). *J Geriatr Oncol.* 1 mars 2018;9(2):93-101.
37. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* mai 1968;16(5):622-6.
38. Fillenbaum GG, Smyer MA. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. *J Gerontol.* juill 1981;36(4):428-34.
39. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* nov 1994;47(11):1245-51.
40. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1 janv 1987;40(5):373-83.

41. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1 janv 1982;17(1):37-49.
42. Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Post PN, Razenberg PP. Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the southeastern part of The Netherlands in 1993-1996. *J Clin Epidemiol.* déc 1999;52(12):1131-6.
43. Bucciero C. Analyse descriptive du profil des patients de plus de 75 ans admis en Court Séjour Gériatrique porteurs d'une néoplasie. 2018;69.
44. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* avr 1998;16(4):1582-7.
45. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2000;36(4):453-71.
46. Jørgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. *Br J Cancer.* 27 mars 2012;106(7):1353-60.
47. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA.* 21 sept 1963;185(12):914-9.
48. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9(3, Pt 1):179-86.
49. Serraino D, Fratino L, Zagonel V, GIOGer Study Group (Italy). Prevalence of functional disability among elderly patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* sept 2001;39(3):269-73.
50. Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Pientka L, Höffken K. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* déc 2007;133(12):945-50.
51. Puts MTE, Monette J, Girre V, Wolfson C, Monette M, Batist G, et al. Quality of life during the course of cancer treatment in older newly diagnosed patients. Results of a prospective pilot study. *Ann Oncol.* avr 2011;22(4):916-23.
52. Petrick JL, Reeve BB, Kucharska-Newton AM, Foraker RE, Platz EA, Stearns SC, et al. Functional status declines among cancer survivors: trajectory and contributing factors. *J Geriatr Oncol.* 1 oct 2014;5(4):359-67.
53. Kenis C, Decoster L, Bastin J, Bode H, Van Puyvelde K, De Grève J, et al. Functional decline in older patients with cancer receiving chemotherapy: A multicenter prospective study. *J Geriatr Oncol.* mai 2017;8(3):196-205.
54. Puts MTE, Tapscott B, Fitch M, Howell D, Monette J, Wan-Chow-Wah D, et al. A systematic review of factors influencing older adults' decision to accept or decline cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* févr 2015;41(2):197-215.

55. Nightingale G, Luca Battisti NM, Loh KP, Puts M, Kenis C, Goldberg A, et al. Perspectives on Functional Status in Older Adults with Cancer: An Interprofessional Report from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Nursing and Allied Health Interest Group and Young SIOG. *J Geriatr Oncol.* mai 2021;12(4):658-65.
56. Prise en charge optimale des patients âgés atteints de cancer : utilité du Comprehensive Geriatric Assessment [Internet]. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189720/>
57. Pamoukdjian F, Lévy V, Sebbane G, Boubaya M, Landre T, Bloch-Queyrat C, et al. Slow gait speed is an independent predictor of early death in older cancer outpatients: Results from a prospective cohort study. *J Nutr Health Aging.* 1 févr 2017;21(2):202-6.
58. Podsiadlo D, Richardson S. The timed « Up & Go »: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* févr 1991;39(2):142-8.
59. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther.* sept 2000;80(9):896-903.
60. Pondal M, del Ser T. Normative data and determinants for the timed « up and go » test in a population-based sample of elderly individuals without gait disturbances. *J Geriatr Phys Ther* 2001. 2008;31(2):57-63.
61. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BWHJ, Nicklas BJ, Simonsick EM, Newman AB, et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people--results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* oct 2005;53(10):1675-80.
62. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* déc 2009;13(10):881-9.
63. Tinetti ME. Factors associated with serious injury during falls by ambulatory nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* juill 1987;35(7):644-8.
64. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 29 déc 1988;319(26):1701-7.
65. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med.* mars 1986;80(3):429-34.
66. Tinetti ME, Speechley M. Prevention of falls among the elderly. *N Engl J Med.* 20 avr 1989;320(16):1055-9.
67. Wildes TM, Depp B, Colditz G, Stark S. Fall-risk prediction in older adults with cancer: an unmet need. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* sept 2016;24(9):3681-4.
68. Pamoukdjian F, Paillaud E, Zelek L, Laurent M, Lévy V, Landre T, et al. Measurement of gait speed in older adults to identify complications associated with frailty: A systematic review. *J Geriatr Oncol.* nov 2015;6(6):484-96.



69. Stone CA, Lawlor PG, Savva GM, Bennett K, Kenny RA. Prospective study of falls and risk factors for falls in adults with advanced cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2012;30(17):2128-33.
70. Huang MH, Blackwood J, Godoshian M, Pfalzer L. Factors associated with self-reported falls, balance or walking difficulty in older survivors of breast, colorectal, lung, or prostate cancer: Results from Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Health Outcomes Survey linkage. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208573.
71. Guerard EJ, Deal AM, Williams GR, Jolly TA, Nyrop KA, Muss HB. Falls in Older Adults With Cancer: Evaluation by Oncology Providers. *J Oncol Pract*. nov 2015;11(6):470-4.
72. Gewandter JS, Fan L, Magnuson A, Mustian K, Peppone L, Heckler C, et al. Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. juill 2013;21(7):2059-66.
73. Kolb NA, Smith AG, Singleton JR, Beck SL, Stoddard GJ, Brown S, et al. The Association of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Symptoms and the Risk of Falling. *JAMA Neurol*. 1 juill 2016;73(7):860-6.
74. Autissier E. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Association With Increased Risk of Falls and Injuries. *Clin J Oncol Nurs*. 1 août 2019;23(4):405-10.
75. Spoelstra SL, Given BA, Schutte DL, Sikorskii A, You M, Given CW. Do older adults with cancer fall more often? A comparative analysis of falls in those with and without cancer. *Oncol Nurs Forum*. mars 2013;40(2):E69-78.
76. Williams GR, Deal AM, Nyrop KA, Pergolotti M, Guerard EJ, Jolly TA, et al. Geriatric assessment as an aide to understanding falls in older adults with cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. août 2015;23(8):2273-80.
77. Wildes TM, Dua P, Fowler SA, Miller JP, Carpenter CR, Avidan MS, et al. Systematic review of falls in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. janv 2015;6(1):70-83.
78. Sattar S, Haase K, Kuster S, Puts M, Spoelstra S, Bradley C, et al. Falls in older adults with cancer: an updated systematic review of prevalence, injurious falls, and impact on cancer treatment. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. janv 2021;29(1):21-33.
79. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". *J Psychiatr Res*. nov 1975;12(3):189-98.
80. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. avr 2005;53(4):695-9.
81. Cowppli-Bony P, Fabrigoule C, Letenneur L, Ritchie K, Alépovitch A, Dartigues JF, et al. [Validity of the five-word screening test for Alzheimer's disease in a population based study]. *Rev Neurol (Paris)*. déc 2005;161(12 Pt 1):1205-12.

82. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. juin 2000;15(6):548-61.
83. Extermann M. Older patients, cognitive impairment, and cancer: an increasingly frequent triad. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. juill 2005;3(4):593-6.
84. Aparicio T, Jouve J-L, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, et al. Geriatric Factors Predict Chemotherapy Feasibility: Ancillary Results of FFCD 2001-02 Phase III Study in First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer in Elderly Patients. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1464-70.
85. Raji MA, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Effect of a dementia diagnosis on survival of older patients after a diagnosis of breast, colon, or prostate cancer: implications for cancer care. *Arch Intern Med*. 13 oct 2008;168(18):2033-40.
86. Robb C, Boulware D, Overcash J, Extermann M. Patterns of care and survival in cancer patients with cognitive impairment. *Crit Rev Oncol Hematol*. juin 2010;74(3):218-24.
87. Roe CM, Fitzpatrick AL, Xiong C, Sieh W, Kuller L, Miller JP, et al. Cancer linked to Alzheimer disease but not vascular dementia. *Neurology*. 12 janv 2010;74(2):106-12.
88. Driver JA, Beiser A, Au R, Kreger BE, Splansky GL, Kurth T, et al. Inverse association between cancer and Alzheimer's disease: results from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 12 mars 2012;344:e1442.
89. Loh KP, Janelsins MC, Mohile SG, Holmes HM, Hsu T, Inouye SK, et al. Chemotherapy-related cognitive impairment in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. juill 2016;7(4):270-80.
90. Vega JN, Dumas J, Newhouse PA. Cognitive Effects of Chemotherapy and Cancer-Related Treatments in Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. déc 2017;25(12):1415-26.
91. Zuniga KE, Bishop NJ. Recent cancer treatment and memory decline in older adults: An analysis of the 2002-2012 Health and Retirement Study. *J Geriatr Oncol*. mai 2018;9(3):186-93.
92. Edwards BJ, Zhang X, Sun M, Holmes HM, Ketonen L, Guha N, et al. Neurocognitive deficits in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 1 sept 2018;9(5):482-7.
93. Krebber AMH, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, de Bree R, Leemans CR, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*. févr 2014;23(2):121-30.
94. Hybels CF, Landerman LR, Blazer DG. Age differences in symptom expression in patients with major depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. juin 2012;27(6):601-11.
95. Parpa E, Tsilika E, Gennimata V, Mystakidou K. Elderly cancer patients' psychopathology: a systematic review: aging and mental health. *Arch Gerontol Geriatr*. févr 2015;60(1):9-15.

96. D'Ath P, Katona P, Mullan E, Evans S, Katona C. Screening, detection and management of depression in elderly primary care attenders. I: The acceptability and performance of the 15 item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the development of short versions. *Fam Pract.* sept 1994;11(3):260-6.
97. Passik SD, Dugan W, McDonald MV, Rosenfeld B, Theobald DE, Edgerton S. Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* avr 1998;16(4):1594-600.
98. Canoui-Poitrine F, Reinald N, Laurent M, Guery E, Caillet P, David J-P, et al. Geriatric assessment findings independently associated with clinical depression in 1092 older patients with cancer: the ELCAPA Cohort Study. *Psychooncology.* janv 2016;25(1):104-11.
99. Goldzweig G, Baider L, Rottenberg Y, Andritsch E, Jacobs JM. Is age a risk factor for depression among the oldest old with cancer? *J Geriatr Oncol.* sept 2018;9(5):476-81.
100. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer.* 1 mars 1998;34(4):503-9.
101. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition.* 1 févr 1999;15(2):116-22.
102. Blanc-Bisson C, Fonck M, Rainfray M, Soubeyran P, Bourdel-Marchasson I. Undernutrition in elderly patients with cancer: Target for diagnosis and intervention. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 sept 2008;67(3):243-54.
103. Durrieu J, Blanc-Bisson C, Fonck M, Béchade D, Becouarn Y, Blanc J, et al. Huit fiches pratiques de conseil nutritionnel pour répondre aux besoins des patients âgés au cours de leur traitement de chimiothérapie: étude INOGAD. *Oncologie.* 1 mars 2011;13:83-9.
104. Aparicio T, Bouché O, Francois E, Retornaz F, Barbier E, Taieb J, et al. Geriatric analysis from PRODIGE 20 randomized phase II trial evaluating bevacizumab + chemotherapy versus chemotherapy alone in older patients with untreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* juill 2018;97:16-24.
105. Parikh RC, Du XL, Morgan RO, Lairson DR. Patterns of Treatment Sequences in Chemotherapy and Targeted Biologics for Metastatic Colorectal Cancer: Findings from a Large Community-Based Cohort of Elderly Patients. *Drugs - Real World Outcomes.* mars 2016;3(1):69-82.
106. Merlin F, Prochilo T, Tondulli L, Kildani B, Beretta GD. Colorectal Cancer Treatment in Elderly Patients: An Update on Recent Clinical Studies. *Clin Colorectal Cancer.* 1 nov 2008;7(6):357-63.
107. Gouverneur A, Rouyer M, Grelaud A, Robinson P, Colombani F, Terrebonne E, et al. How are elderly patients treated after a diagnosis of metastatic colorectal cancer in real-life practice? A study in a French teaching hospital. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017;31(1):104-9.

108. Aparicio T, Canouï-Poitrine F, Caillet P, François E, Cudennec T, Carola E, et al. Treatment guidelines of metastatic colorectal cancer in older patients from the French Society of Geriatric Oncology (SoFOG). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mai 2020;52(5):493-505.
109. Lai P, Sud S, Zhang T, Asmis T, Wheatley-Price P. Palliative chemotherapy in advanced colorectal cancer patients 80 years of age and older. *Curr Oncol Tor Ont*. juin 2016;23(3):144-53.
110. Chan M, Hugh-Yeun K, Gresham G, Speers CH, Kennecke HF, Cheung WY. Population-Based Patterns and Factors Associated With Underuse of Palliative Systemic Therapy in Elderly Patients With Metastatic Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 1 juin 2017;16(2):147-53.
111. Landre T, Aparicio T, Ghebriou D, Nicolas P, Taleb C, Chouahnia K, et al. Impact of the addition of bevacizumab, oxaliplatin or irinotecan to fluoropyrimidin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients. *J Clin Oncol*. 20 mai 2017;35(15\_suppl):e15034-e15034.
112. Systemic Therapy for Colorectal Cancer | NEJM [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra040958?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra040958?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
113. Thieme E-Journals - DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift / Résumé [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2002-34361>
114. Koronarer Vasospasmus unter Chemotherapie mit 5-Fluorouracil. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. nov 2001;126(46):1300-1.
115. Daniele B, Rosati G, Tambaro R, Ottaiano A, De Maio E, Pignata S, et al. First-line chemotherapy with fluorouracil and folinic acid for advanced colorectal cancer in elderly patients: a phase II study. *J Clin Gastroenterol*. mars 2003;36(3):228-33.
116. Mattioli R, Lippe P, Recchia F, Massacesi C, Imperatori L, De Filippis S, et al. Advanced colorectal cancer in elderly patients: tolerance and efficacy of leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion. *Anticancer Res*. févr 2001;21(1A):489-92.
117. Meta-Analysis Group In Cancer, Lévy E, Piedbois P, Buyse M, Pignon JP, Rougier P, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. nov 1998;16(11):3537-41.
118. Zalcborg J, Kerr D, Seymour L, Palmer M. Haematological and non-haematological toxicity after 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number. *Tomudex International Study Group. Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 1998;34(12):1871-5.
119. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM, Maillard E, Jouve JL, Gargot D, et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line

- treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. janv 2016;27(1):121-7.
120. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer | *NEJM* [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa043116>
121. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 3 juin 2004;350(23):2335-42.
122. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 22 juill 2004;351(4):337-45.
123. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;
124. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies | *SpringerLink* [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-009-0712-3>
125. Pinto C, Antonuzzo L, Porcu L, Aprile G, Maiello E, Masi G, et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab Combined With Fluoropyrimidine Monotherapy for Unfit or Older Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 1 juin 2017;16(2):e61-72.
126. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2004;22(7):1201-8.
127. Lenz H-J, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2006;24(30):4914-21.
128. Efficacité et tolérance du cetuximab dans une cohorte rétrospective de patients âgés atteints d'un cancer colorectal métastatique lourdement prétraité - *ScienceDirect* [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842808000280>
129. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2008;26(10):1626-34.
130. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 janv 2004;22(2):229-37.

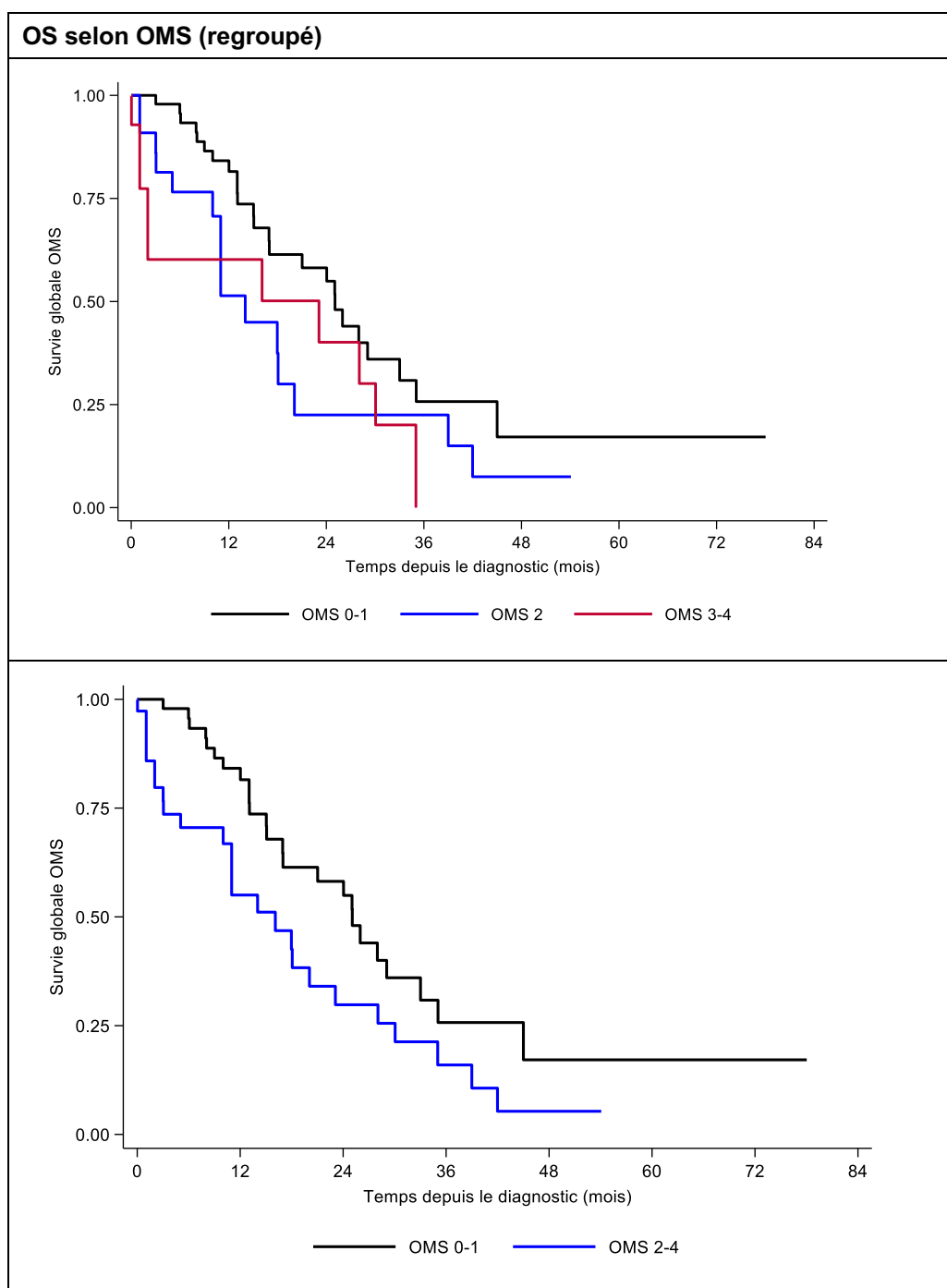
131. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2005;23(36):9441-2.
132. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard J-Y, Hecker H, Stephens RJ, et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2008;26(9):1443-51.
133. Sastre J, Marcuello E, Masutti B, Navarro M, Gil S, Antón A, et al. Irinotecan in combination with fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2005;23(15):3545-51.
134. François E, Berdah J-F, Chamorey E, Lesbats G, Teissier E, Codoul J-F, et al. Use of the folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI 1) regimen in elderly patients as a first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a Phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. nov 2008;62(6):931-6.
135. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*. 28 juin 2011;105(1):58-64.

## Annexes

## VII. ANNEXES

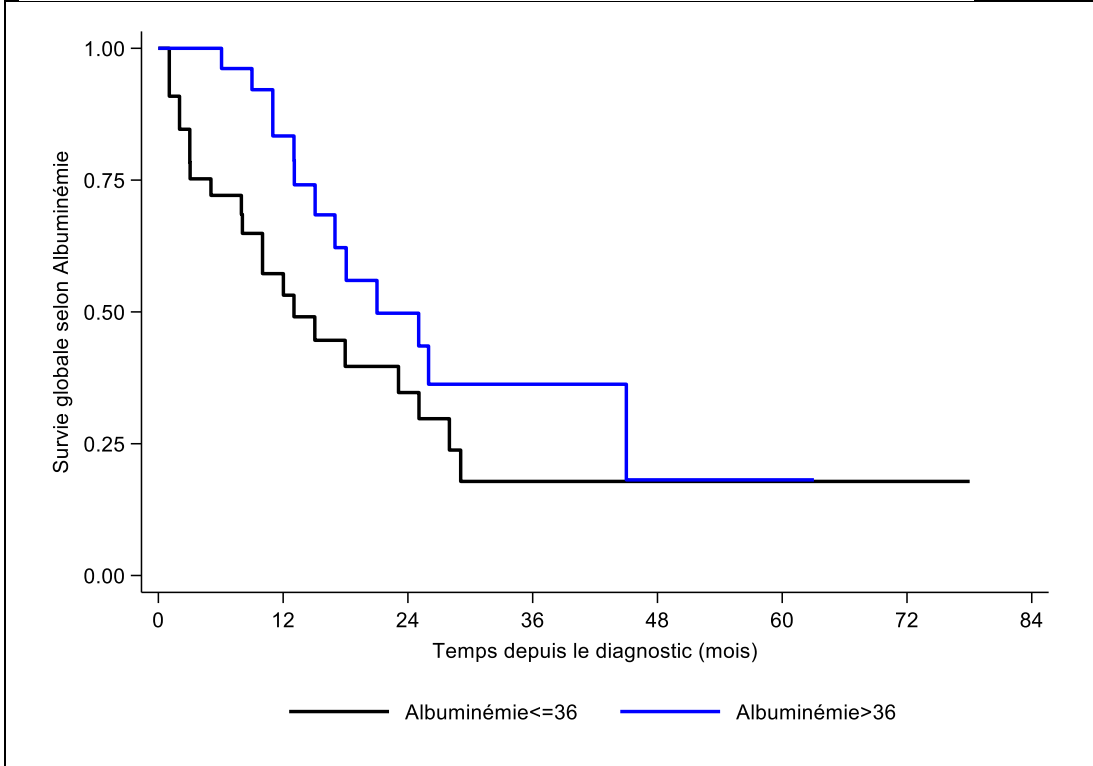
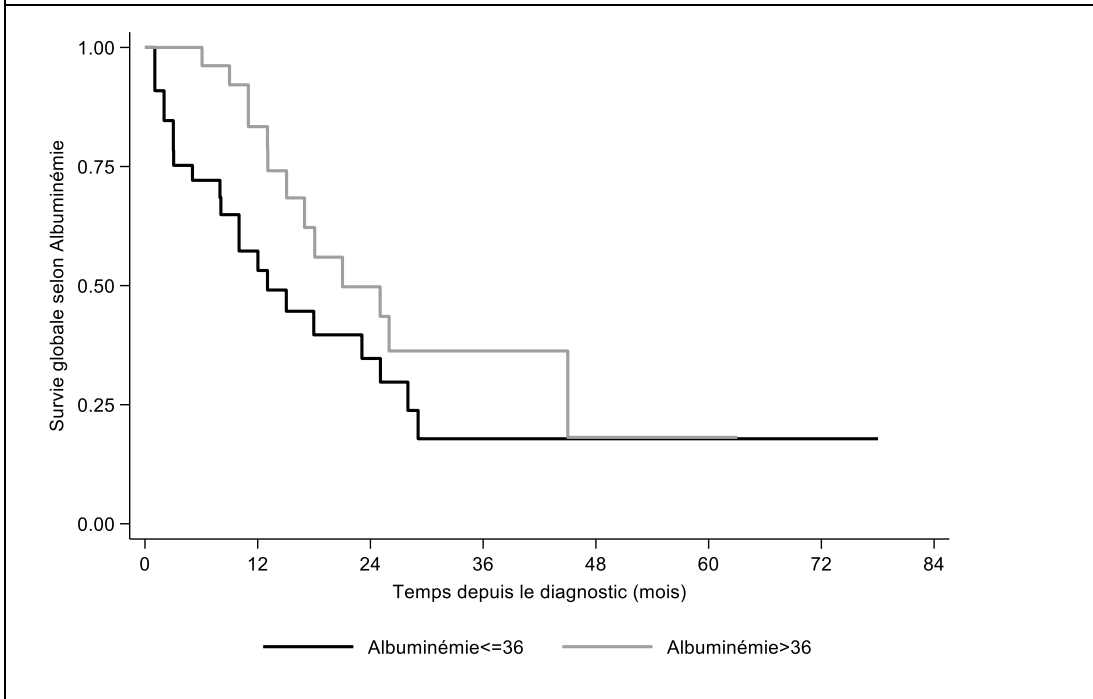
### Annexe 1.

*GRAPHIQUES : Survie globale selon facteurs gériatriques et baseline potentiellement pronostiques*

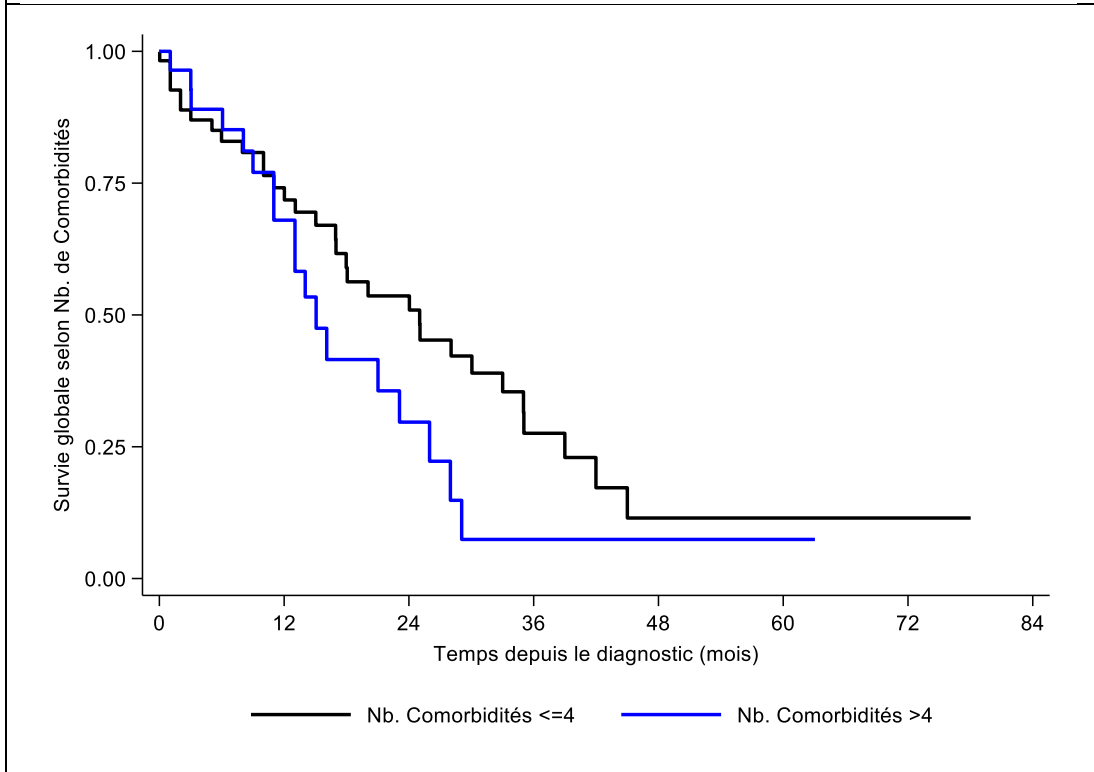
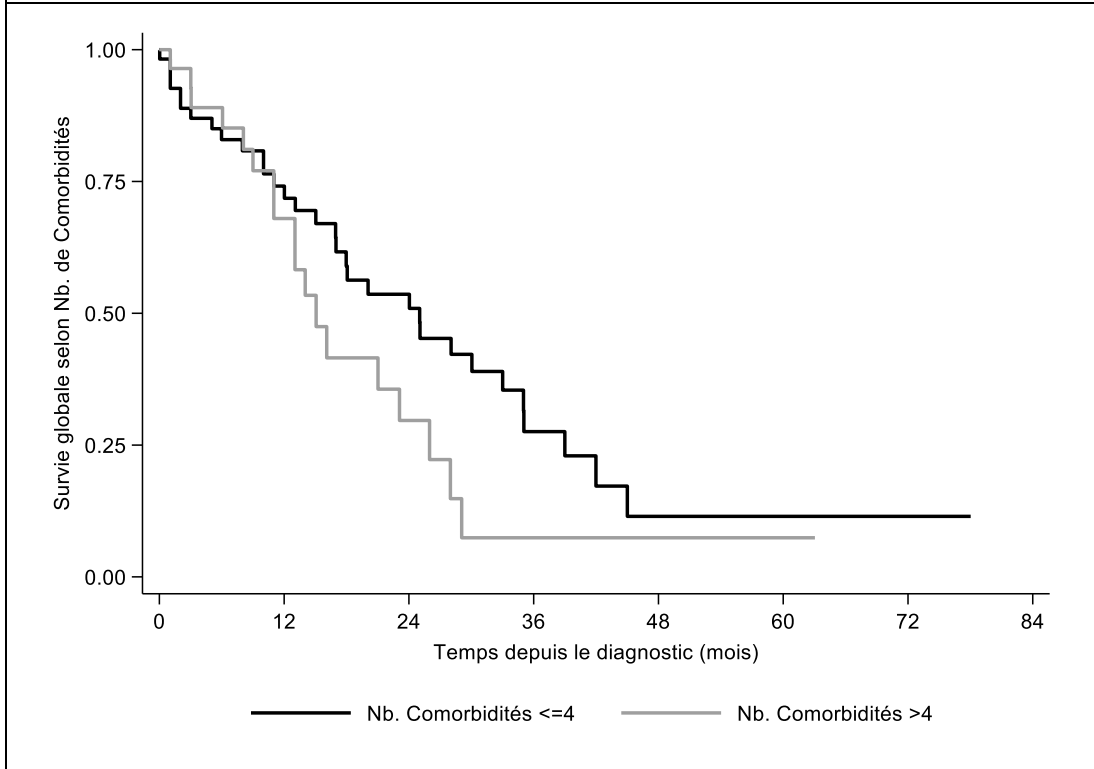




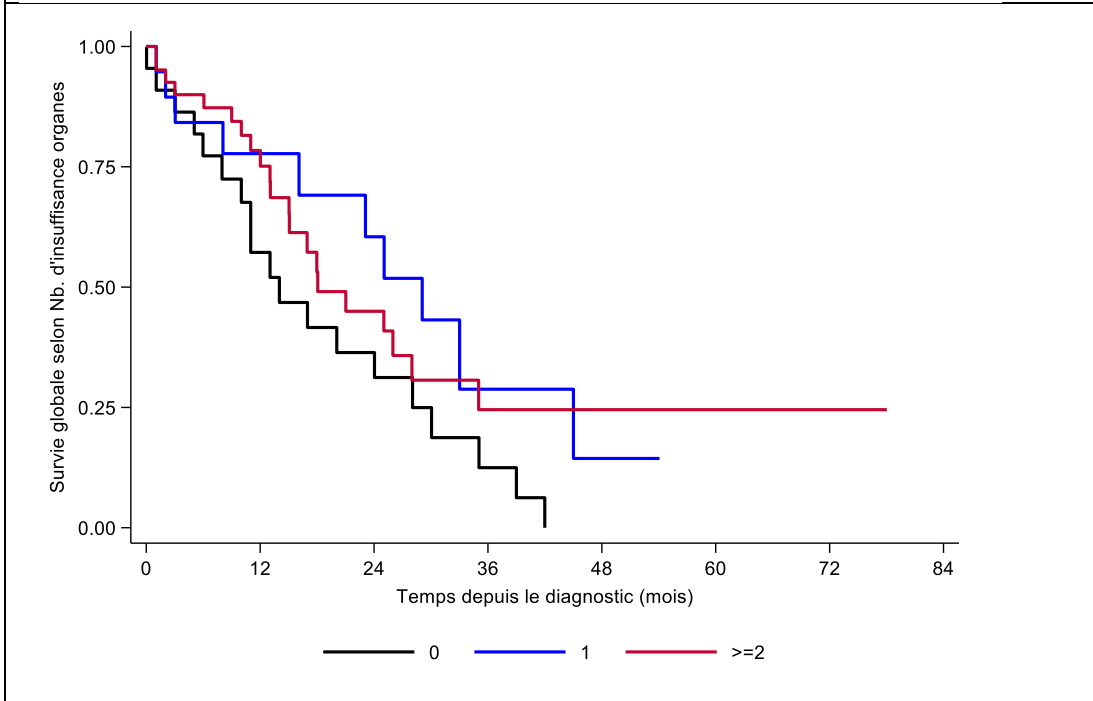
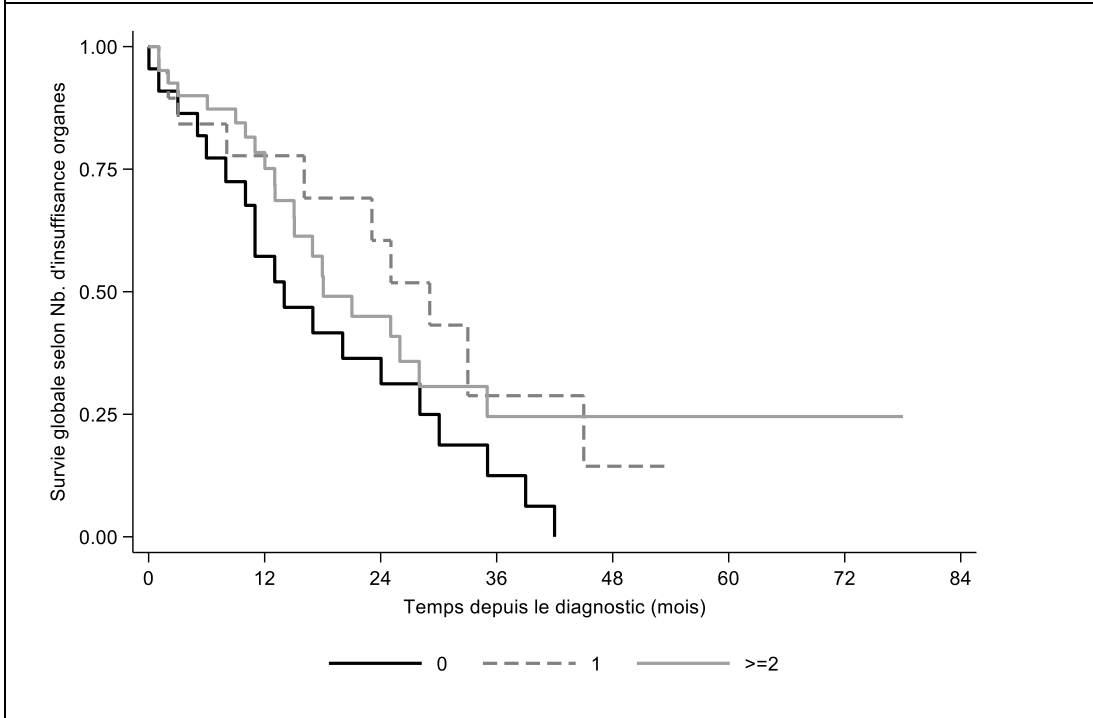
### OS selon Albuminémie



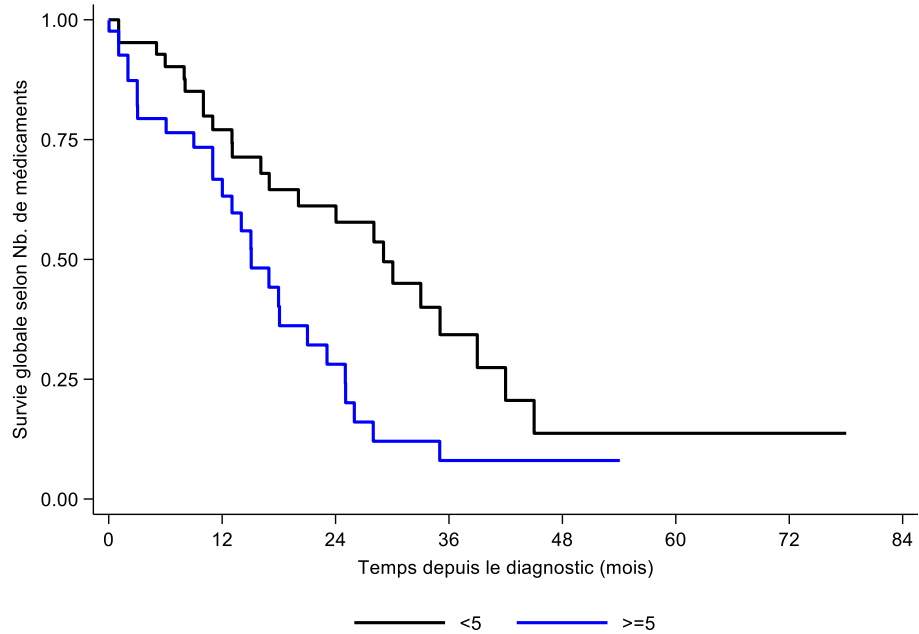
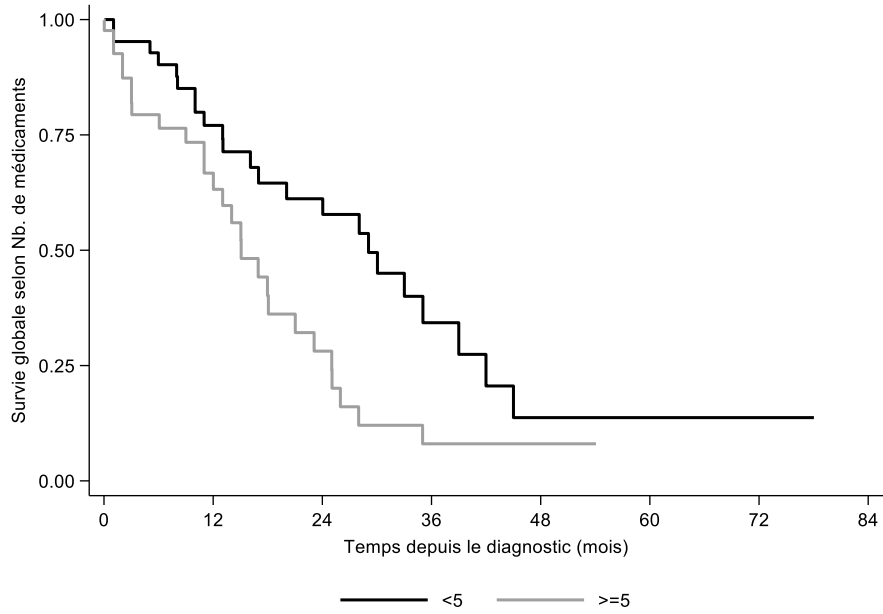
### OS selon nombre de Comorbidités



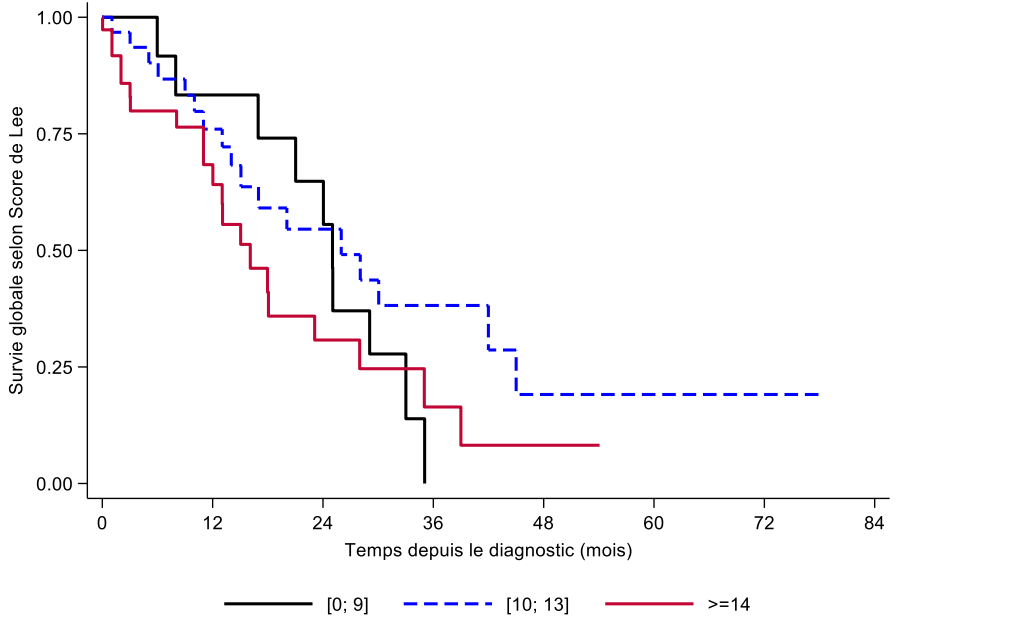
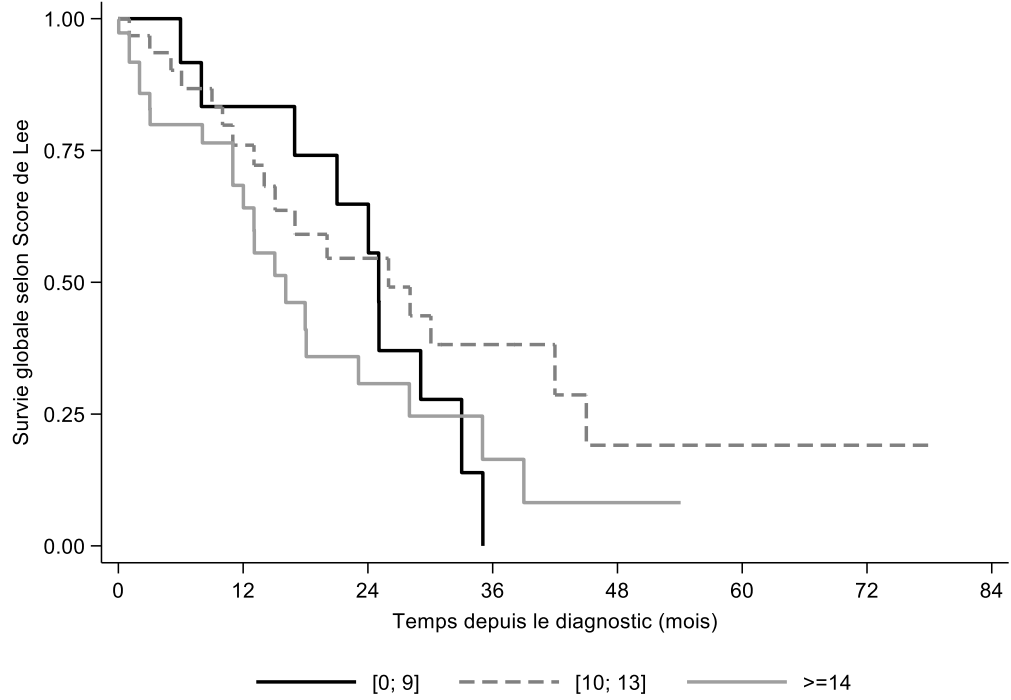
### OS selon nombre d'insuffisance d'organes



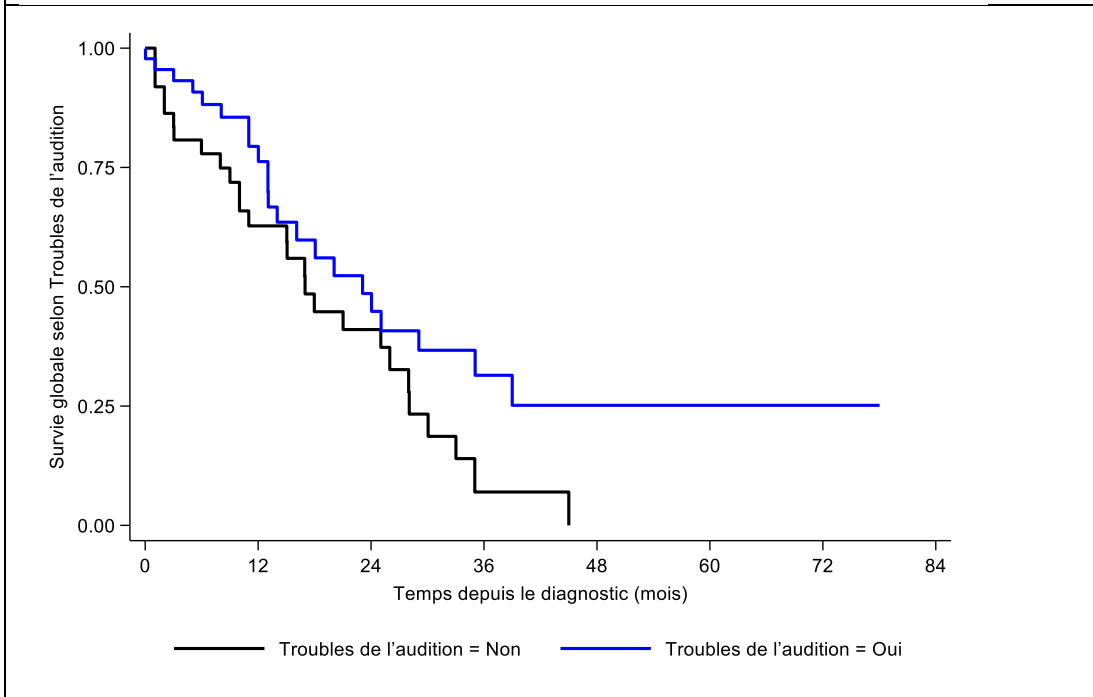
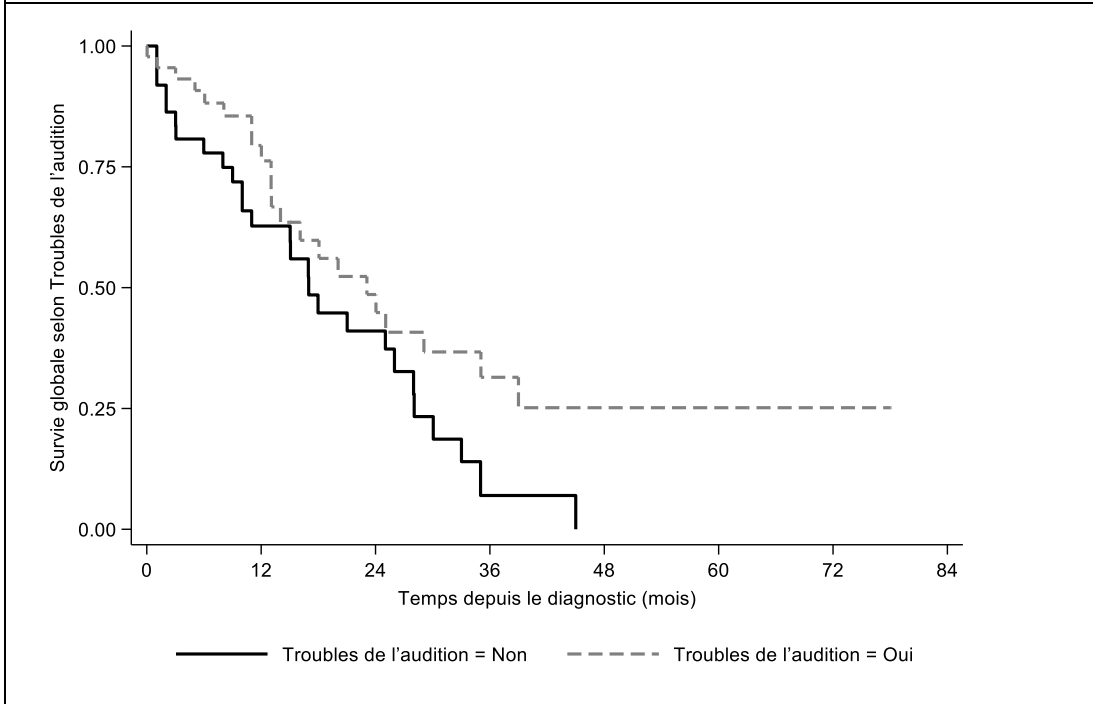
### OS selon nombre de médicaments



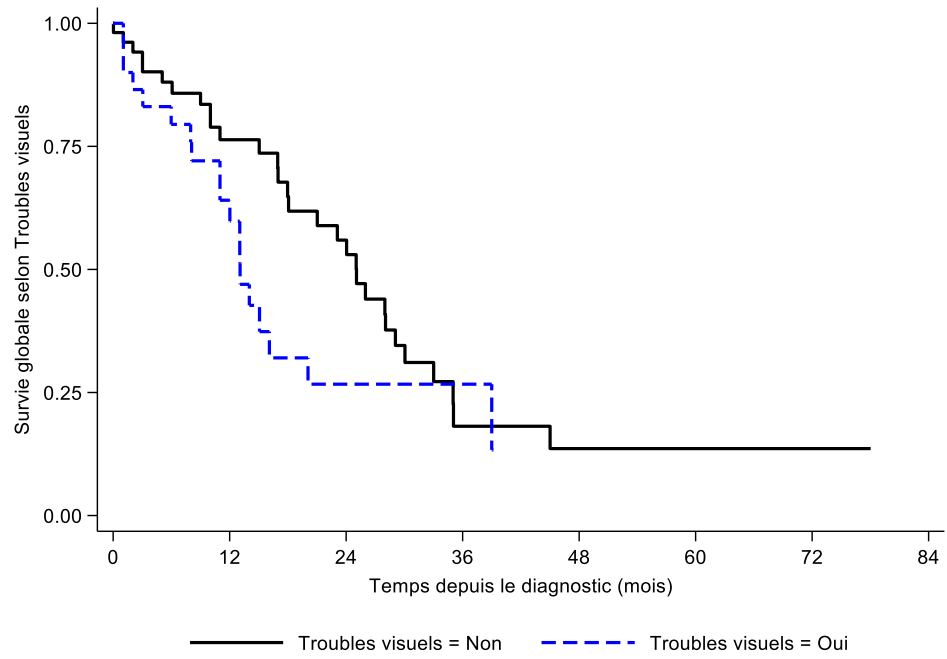
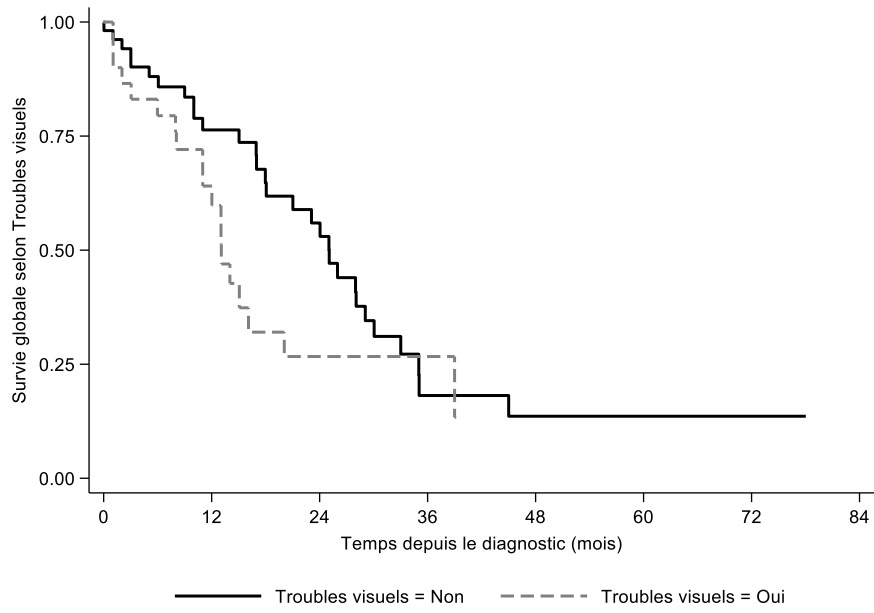
### OS selon Score de Lee



### OS selon Troubles de l'audition



### OS selon Troubles visuels



## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne 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.*
- *Respectueuse et reconnaissante 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*



## Résumé

**Introduction :** Malgré d'incontestables progrès ces dernières années, la prise en charge du cancer colorectal métastatique (CCRm) chez les sujets âgés reste sous optimale. Les raisons sont multiples, notamment leur sous représentation dans les études. L'évaluation oncogériatrique améliore la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) de façon générale dans la population âgée atteinte d'un cancer.

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence des facteurs pronostiques gériatriques de survie globale et de survie sans progression chez les sujets âgés de plus de 75 ans atteints d'un cancer colorectal métastatique en première ligne thérapeutique.

**Matériel et méthodes :** Cette étude repose sur une population âgée de  $\geq 75$  ans, vus en consultation d'oncogériatrie à l'Institut du Cancer de Montpellier, entre 2013 et 2017, traités en première ligne d'un CCRm. L'évaluation oncogériatrique recueille les données générales, les données tumorales, les données gériatriques ainsi que les données de traitement.

**Résultats :** Au total, 84 patients étaient inclus (âge médian de 81 ans) et le suivi médian à partir du diagnostic de CCRm de 31 mois. L'OS et la PFS médianes sont respectivement de 20,1 et 9,1 mois. Les facteurs gériatriques pronostiques de survie globale retrouvés sont le status OMS  $\geq 2$  (HR=1.78 ; IC95% [0.93 ; 3.40]), l'albuminémie  $< 36$  (HR=0.53, IC95% [0.27 ; 1.06] ;  $p=0.068$ ), le nombre de comorbidités  $\geq 4$  (HR=1.55 ; IC95% [0.86 ; 2.80] ;  $p=0.141$ ), la polymédication  $\geq 5$  (HR=2.08 ; IC95% [1.18 ; 3.67] ;  $p=0.010$ ), le score de Lee  $\geq 14$  (HR=1.58 ; IC95% [0.88 ; 2.82]) ( $p=0.114$ ), les troubles visuels (HR=1.60 ; IC95% [0.89 ; 2.89] ;  $p=0.110$ ). Un score iADL altéré  $\leq 7$  est associé à une moins bonne PFS (HR=1.50 ; IC95% [0.88 ; 2.53] ;  $p=0.124$ ), en plus des facteurs gériatriques cités précédemment.

**Conclusion :** Le nombre de comorbidités, la polymédication, le statut OMS, le score de Lee et l'albumine, sont des facteurs pronostiques gériatriques de survie globale et sans progression à prendre en compte chez les patients âgés de  $> 75$  ans atteints d'un CCRm. Ces données, faciles d'accès en pratique clinique, sont à rechercher autant que possible afin d'aider dans la décision thérapeutique. Le score iADL altéré est un facteur pronostique gériatrique de moins bonne survie sans progression dans cette étude.

**Mots Clés :** cancer colorectal métastatique ; oncogériatrie ; mortalité ; facteurs pronostiques