HAL open science

Accès aux soins et pronostic des personnes âgées atteintes d'un cancer : analyse des déterminants à partir de données issues de registres des cancers et de cohortes en Gironde

Angeline Galvin

To cite this version:

Angeline Galvin. Accès aux soins et pronostic des personnes âgées atteintes d'un cancer : analyse des déterminants à partir de données issues de registres des cancers et de cohortes en Gironde. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT : 2017BORD0900 . tel-01827250

HAL Id: tel-01827250

https://theses.hal.science/tel-01827250

Submitted on 2 Jul 2018

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.

THESE PRESENTEE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE
L'UNIVERSITE DE BORDEAUX

ECOLE DOCTORALE Sociétés, Politique, Santé Publique

SPECIALITE SANTE PUBLIQUE

Option : Epidémiologie

Par Angéline GALVIN
Née le 25/03/1988 à Belfort (90)

Accès aux soins et pronostic des personnes âgées atteintes d'un cancer : Analyse des déterminants à partir de données issues de registres des cancers et de cohortes en Gironde

Sous la direction du Pr Simone MATHOULIN-PELISSIER

Soutenue publiquement le 14 décembre 2017

Membres du jury :

Monsieur Jean-François DARTIGUES, PU-PH, Université de Bordeaux	Président
Monsieur Etienne AUDUREAU, PU-PH, Université Paris Est Créteil	Rapporteur
Monsieur Cyrille DELPIERRE, DR INSERM, Université Toulouse III	Rapporteur
Madame Virginie MIGEOT, PU-PH, Université de Poitiers	Examinateur
Madame Lynda SIFER, chercheur associé Cermes 3, Université Paris Descartes	Examinateur
Madame Virginie RONDEAU, DR INSERM, Université de Bordeaux	Examinateur
Monsieur Alain MONNEREAU, PH, Université de Bordeaux	Examinateur
Madame Simone MATHOULIN-PELISSIER, PU-PH, Université de Bordeaux	Directeur

« Dans la vie rien n'est à craindre, tout est à comprendre. »

Marie Curie

REMERCIEMENTS

A mon président de jury, le Pr Jean-François Dartigues,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse et pour la passion que vous transmettez sur la thématique qui est la vôtre.

Au Pr Etienne Audureau, A Cyrille Delpierre,

Pour avoir accepté de rapporter mon travail et de me faire l'honneur de votre présence.

Au Pr Virginie Migeot, A Lynda Sifer-Rivière,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury et de me faire l'honneur de votre présence.

A Virginie Rondeau,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité au cours de ces trois ans quand j'avais des questions, ton sens de la pédagogie rend tout beaucoup plus simple à comprendre.

Au Pr Alain Monnereau,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci également pour tes conseils et tes encouragements.

A ma directrice de thèse, le Pr Simone Mathoulin-Pélissier,

Pour m'avoir donné l'occasion de faire cette thèse. Je vous remercie infiniment pour votre disponibilité, vos conseils, votre bienveillance et tout le soutien que vous m'avez apporté durant ces trois années et jusqu'à la dernière seconde. Merci également de m'avoir fait confiance et de me permettre d'apprendre chaque jour à vos côtés.

Aux personnes qui ont suivi ce travail de thèse dans son ensemble ou en partie,

A Catherine Helmer, pour ton soutien, tes conseils et tout le temps passé à répondre à mes questions.

A Fleur Delva, pour ton aide et tes conseils.

A Gaëlle Coureau, pour l'aide apportée, tes encouragements, tes conseils et ton énergie communicative.

A Brice Amadeo, pour ton investissement, ta disponibilité, tes conseils, ton soutien et tes encouragements.

A Sylvain Maurisset pour ta patience, ta gentillesse et ta disponibilité.

A Carine Bellera, pour ton aide, ta bienveillance et tes encouragements.

A Pierre Soubeyran, A Muriel Rainfray, pour vos conseils avisés au cours de ce travail.

A Pierre Joly, pour ton aide et ta grande disponibilité. Merci infiniment pour tout le temps passé à m'aider à percer le secret des modèles multi-état et à les comprendre.

A Camille Sabathé, pour ton aide précieuse sur les méandres de R, des modèles multi-état et des pseudo-valeurs. Sans ton aide le chemin aurait été bien plus long et difficile.
A Jone Iriondo Alberdi, pour ta disponibilité, ton aide, tes conseils et tes encouragements.

A toute l'équipe du registre général des cancers de la Gironde,

A Sabrina Constant, à Patricia Rives et aux ARCs du registre pour votre aide.

A toute l'équipe du registre des hémopathies malignes de la Gironde,
A Sandra Leguyader-Peyrou, pour avoir répondu à toutes mes questions concernant les hémopathies malignes et pour ton soutien au cours de ces trois ans.
A Sébastien Orazio, pour ta disponibilité et pour les conversations méthodologiques partagées ensemble.
Aux ARCs pour votre aide lors de ma venue dans vos locaux, un merci tout particulier à Hélène.

A toute l'équipe du registre des tumeurs du système nerveux central de la Gironde,
A Isabelle Baldi et à Anne Gruber pour avoir facilité l'accès aux données, la compréhension et l'exploitation de celles-ci.

Aux membres de l'équipe LEHA,
A Mélanie Le-Goff, pour ton aide sur les bases.
A Annick Narbonne, pour votre disponibilité.

A mes collègues de bureau et amis,
A Marion, quelle aventure cette thèse partagée ensemble ! Et dire que tout a commencé dans notre no man's land du troisième étage, qui aurait cru que presque 5 ans plus tard cette relation de collègues de bureau se serait transformée en amitié. Merci d'être présente quoi qu'il arrive.
A Lucile, pour ton soutien, tes encouragements, ta bienveillance, ta gentillesse et tous ces moments partagés.
A Clément, pour ton humour, ton soutien, tes encouragements. C'est toujours un plaisir de refaire le monde avec toi.
A Louis, pour ta présence, ta joie de vivre et ton soutien.
A Hélène, pour veiller sur nous chaque jour, pour tes petites attentions, pour ton soutien et pour toutes ces conversations qu'il est un plaisir de partager avec toi.

A tous les cinq, merci infiniment d'avoir été présents chacun à votre manière et d'apporter autant de joie et de rire dans le bureau.

A mes amis,

A la team pipelettes, Maguy et Céline, pour votre soutien, pour toutes ces discussions, tous ces rires et tous ces moments partagés avec vous.

A la team M2 épidémio, Constance, Sandrine et Mélanie. Constance et Sandrine, pour votre présence quoi qu'il arrive et votre soutien. Mélanie pour tes encouragements et tous les moments que nous avons l'occasion de partager.

A celles qui partagent ma vie presque au quotidien, Nawel, Marine et Maud, pour tout ce qu'on vit ensemble depuis plusieurs années maintenant. Je ne sais que dire à part vous remercier d'être là ! Mention spéciale pour Maud, merci d'avoir pris le temps de relire chaque page de ce manuscrit.

A Justine, pour ta joie de vivre, ta folie et ton soutien. Ta présence durant les dernières semaines de cette thèse a été très précieuse.

A tous les autres que je n'ai pas cités mais qui participent chaque jour à mon bonheur.

A ma famille,

A mes parents, dont l'éducation et le soutien m'ont permis de devenir la personne que je suis. Merci à vous de m'avoir laissé choisir ma voie, de m'avoir encouragé et soutenu. Je ne serais pas là sans vous.

A mon petit frère adoré, merci d'être toujours là quoi qu'il arrive dans les bons comme dans les mauvais moments. Ma vie serait bien moins fun sans toi à mes côtés.

A mes grands-parents, piliers de mon enfance et de ma vie, votre amour et votre soutien sont une force.

Aux autres membres de ma famille, Laëtitia notamment, pour votre soutien.

A la famille que j'ai choisie (ou qui m'a choisie),

A Anne et Christian, pour tout ce que vous m'apportez chaque jour, vous êtes sans aucun doute ma plus belle rencontre depuis mon arrivée à Bordeaux alors que je n'avais que 18 ans. Merci Anne pour ton soutien indéfectible, tes coups de gueule, nos conversations interminables et tous ces moments partagés. Merci Christian pour ta gentillesse, ton humour et ta présence.

ACCES AUX SOINS ET PRONOSTIC DES PERSONNES AGEES ATTEINTES D'UN CANCER

Le vieillissement de la population associé à un nombre croissant de cancers constituent une réalité épidémiologique qui soulève des interrogations sur l'accès aux soins et le pronostic des sujets âgés avec un cancer, pour lesquels des disparités ont été mises en évidence. Toutefois, les études présentent plusieurs limites dont l'absence de facteurs spécifiques aux personnes âgées (PA). L'objectif de ce travail était d'étudier les déterminants sociodémographiques, socioéconomiques et cliniques de l'accès aux soins (stade de cancer, traitement) et du pronostic (déclin fonctionnel, survie) chez des PA atteintes d'un cancer.
Les travaux ont été réalisés à partir de données issues de registres de cancers et de trois cohortes de PA en Gironde (486 patients de 65 ans et plus, période 2005-14). Les cohortes ont permis de disposer de données telles que le niveau d'éducation, le revenu, la prise de médicaments, la dépendance ou la démence. Selon l'objectif (accès/pronostic), nous avons utilisé différentes méthodes pour prendre en compte le type de données et de critères (régression logistique, modèles multiniveaux, modèles multi-état et de Cox).
Notre population était composée pour plus de la moitié de PA de 80 ans et plus, de sexe masculin et ayant un niveau d'éducation supérieur au niveau primaire. Nous nous sommes d'abord intéressés aux déterminants de l'accès aux soins. Aucun déterminant d'un stade avancé de cancer au diagnostic n'a pu être mis en évidence, un niveau d'éducation faible était proche de la significativité pour les cancers avec un stade avancé (p=0,0671). Pour l'accès à un traitement du cancer, nous avons mis en évidence qu'un stade avancé (p=0,003) et la présence d'une démence (p=0,0109) étaient associés à un risque plus faible de recevoir un traitement. Nous avons ensuite étudié les déterminants du pronostic. Les sujets les plus âgés présentaient toujours un risque plus élevé de déclin fonctionnel (p<0,005), quel que soit le critère analysé. Les sujets ayant un faible niveau d'éducation (p=0,027), prenant plus de six médicaments par jour (p=0,047), présentant une démence (p<0,001) ou diagnostiqués à un stade avancé (p<0,001) avaient une probabilité de déclin fonctionnel plus importante, les résultats variant selon le critère. Enfin, à 12, 24 et 36 mois, la probabilité de survie globale était respectivement de 66, 57 et 48%. Le risque de décès était plus élevé chez les hommes (p=0,019), diagnostiqués à un stade avancé de cancer (p<0,001) et sans traitement du cancer (p<0,001), mais aussi chez les fumeurs (actuels et anciens) (p=0,019) et les PA dépendantes (p<0,001).
En sus de déterminants classiques de l'accès aux soins ou du pronostic des cancers, nous avons mis en évidence pour les PA, le rôle des déficits cognitifs pour l'accès à un traitement ou sur le pronostic fonctionnel et celui de la dépendance sur la survie. Chez les PA avec un cancer, les facteurs spécifiques aux PA semblent donc essentiels à analyser. L'analyse des liens de causalité entre les déterminants de santé reste un sujet particulièrement intéressant dans cette population de PA comme pour les patients avec un cancer.

Mots-clés : Personnes âgées, Cancer, Cohorte, Registre des cancers, Accès aux soins, Stade de cancer, Traitement, Déclin fonctionnel, Survie

ACCESS TO CARE AND PROGNOSIS IN ELDERLY WITH CANCER

The growing incidence of cancer associated to an aging population represents an epidemiologic reality that requires questioning access to care and prognosis in elderly with cancer, for which disparities have been highlighted. However, generally speaking, studies are limited in that they overlook geriatric-specific factors. The aim of this work was to study sociodemographic, socioeconomic and clinical determinants of access to care (cancer stage, cancer treatment) and prognosis (functional decline, survival) in elderly cancer patients.
This research project has relied on data from cancer registries and three elderly cohort studies in the French department of Gironde (486 patients aged 65 and over from 2005 to 2014). The cohorts provided data such as education level, income, medication, dependency and dementia. Depending on the aim, we used different statistical methods to analyze different types of data and outcomes (logistic regression, multi-level model, multi-state model, Cox model).
More than half of our population was aged 80 and over, male and had high education degrees. First, we studied determinants of access to care. No determinant of advance stage at diagnosis was found, but low education was close to significance for advanced stage ($p=0.067$). Concerning cancer treatment administration, advanced stage at diagnosis ($p=0.003$) and diagnosis of dementia ($p=0.011$) were associated with a lower risk of treatment administration. Second, we studied determinants of prognosis. Older old had higher risk of functional decline ($p<0.001$), regardless of the outcome. Subjects with low education ($p=0.027$), taking more than six daily drugs (0.047), presenting diagnosed dementia ($p<0.001$) or those with advanced cancer stage at diagnosis had higher risk of functional decline, results depending on outcome. At last, overall survival at 12, 24 and 36 months was 66, 55 and 48%, respectively. Risk of death was higher in men ($p=0.019$), in patients with advanced stage at diagnosis ($p<0.001$) or without treatment ($p<0.001$) in current and former smokers ($p=0.019$) and in dependent elderly patients ($p<0.001$).
In addition to classical determinants of access to care and prognosis in cancer, we demonstrated the impact of cognitive impairment on treatment administration or functional prognosis, and that of dependency on survival. . It appears essential to consider geriatric specific factors in studies on the elderly with cancer population. The causality between health determinants is particularly interesting in the elderly as well as in the cancer populations.

Key words: Elderly, cancer, cohort study, cancer registry, access to care, cancer stage, cancer treatment, prognosis, functional decline, survival

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Ce travail de thèse a donné lieu aux publications suivantes

Article publié :

Galvin A, Delva F, Helmer C, Rainfray M, Bellera C, Rondeau V, Soubeyran P, Coureau G, Mathoulin-Pélissier S. Sociodemographic, socioeconomic, and clinical determinants of survival in patients with cancer: A systematic review of the literature focused on the elderly. J Geriatr Oncol. 2017.

Articles soumis :

Galvin A, Helmer C, Coureau G, Amadeo B, Joly P, Sabathé C, Monnereau A, Baldi I, Rainfray M, Soubeyran P, Delva F, Mathoulin-Pélissier S. Dementia is a barrier to cancer treatment in elderly cancer patients: a population-based study (the INCAPAC study). Soumis *Cancer Epidemiol*.

Galvin A, Helmer C, Coureau G, Amadeo B, Rainfray M, Soubeyran P, Dartigues JF, Pérès K, Bellera C, Delva F, Mathoulin-Pélissier S. Functional decline in elderly after cancer diagnosis: a population-based study (the INCAPAC study). Soumis *Journal American Geriatric Society*

Ce travail a donné lieu aux communications suivantes

Galvin A, Delva F, Rainfray M, Helmer C, Coureau G, Mathoulin-Pélissier S. Determinants of cancer screening use in elderly: a literature review. ECCO-ESMO European Cancer Congress, Vienna, Autriche, Septembre 2015 (Communication affichée).

Galvin A, Delva F, Rainfray M, Helmer C, Soubeyran P, Coureau G, Mathoulin-Pélissier S. Determinants of survival in older cancer patients: a literature review. International Society of Geriatric Oncology Annual Conference, Prague, République Tchèque, Novembre 2015 (Communication affichée).

Galvin A, Helmer C, Bellera C, Coureau G, Rondeau V, Rainfray M, Soubeyran P, Delva F, Mathoulin-Pélissier S. Role of dependency on overall survival in elderly cancer patients: results from a French study. European Union Geriatric Medicine Society Annual Congress, Nice, France, Septembre 2017 (Communication affichée avec courte présentation orale)

TABLE DES MATIERES

Table des figures 12
Table des tableaux 14

1. Etat des connaissances 15
1.1. Personnes âgées, cancers 15
1.1.1. Personnes âgées 15
1.1.2. Cancers : incidence, prévalence, mortalité 17
1.1.3. Personnes âgées et cancer 20
1.2. Déterminants de santé 24
1.2.1. Définition 24
1.2.2. Déterminants de santé chez les sujets âgés atteints d'un cancer 25
1.3. Considérations méthodologiques dans l'étude des déterminants de l'accès aux soins et du pronostic chez les personnes âgées 30
1.3.1. Données spécifiques aux personnes âgées 30
1.3.2. Risque compétitif de décès 31

2. Justification et objectifs du travail de thèse 34
2.1. Justification du travail de thèse 34
2.2. Objectifs 35

3. Matériel et méthodes 37
3.1. Sources de données 37
3.1.1. Les cohortes de personnes âgées 37
3.1.2. Les registres des cancers de Gironde 38
3.1.3. Estimation du nombre de sujets 39
3.1.4. Population d'étude 40
3.2. Croisement des bases de données pour l'exploitation finale 41
3.2.1. Identification des cas 41
3.2.2. Uniformisation des données 41
3.3. Evénements d'intérêts 42
3.3.1. Accès aux soins 42
3.3.2. Pronostic 43
3.4. Facteurs explicatifs 44

3.4.1. Facteurs issus des bases de données (Annexe 1) 44
3.4.2. Facteurs extérieurs aux bases de données 54
3.5. Analyses statistiques : variables et populations d'analyse 55
3.5.1. Variables considérées dans les analyses 55
3.5.2. Populations d'analyse 57

4. Déterminants de l'accès aux soins 58
4.1. Déterminants d'un stade avancé de cancer au diagnostic 58
4.1.1. Introduction 58
4.1.2. Méthodes 59
4.1.3. Résultats 61
4.1.4. Discussion 68
4.2. Déterminants de l'administration d'un traitement 69
4.2.1. Introduction 69
4.2.2. Méthodes 69
4.2.3. Résultats 71
4.2.4. Discussion 78
4.2.5. Publication 79

5. Déterminants du pronostic 95
5.1. Déterminants du déclin fonctionnel 95
5.1.1. Introduction 95
5.1.2. Méthodes 96
5.1.3. Résultats 99
5.1.4. Discussion 104
5.1.5. Publication 106
5.2. Déterminants de la survie globale 122
5.2.1. Revue de la littérature sur les déterminants de la survie chez les personnes âgées atteintes d'un cancer 122
5.2.2. Objectif 136
5.2.3. Méthodes 136
5.2.4. Résultats 137
5.2.5. Discussion 143

6. Discussion générale et perspectives 145
6.1. Principaux résultats 145
6.2. Forces et limites 149
6.3. Perspectives 151

Références 153
Table des annexes 167

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Pourcentage de personnes âgées dans le monde en 2015 et 2050 (projection). Source : An aging world: 2015 16

Figure 2 : Evolution de l'incidence et de la mortalité « tous cancers » entre 1980 et 2012 selon le sexe, France métropolitaine. Source : réseau FRANCIM, INCa 18

Figure 3 : Incidence et mortalité des cancers par âge en France en 2012. Source : Réseau FRANCIM, INCa 20

Figure 4 : Nombre de cas incidents de cancer en France métropolitaine par sexe et catégorie d'âge, projection 2015. Source : INCa 21

Figure 5 : Nombre de décès par cancer en France métropolitaine par sexe et catégorie d'âge, projection 2015. Source : INCa 22

Figure 6 : Déterminants de santé d'après Dahlgren et Whitehead, 1991 25

Figure 7 : Exemple de situations prenant en compte 1) un état initial et deux états absorbants (un évènement d'intérêt et un évènement compétitif), 2) un état initial, un état transitoire et un état final, absorbant 33

Figure 8 : Suivi des trois cohortes de personnes âgées (PAQUID, 3C, AMI) 38

Figure 9 : Les quatre stades de la dépendance hiérarchisée selon le statut de dépendance aux échelles de Rosow et Breslau, Lawton et Katz 52

Figure 10 : Synthèse des différentes analyses réalisées et des sujets inclus dans chacune d'entre elles selon les objectifs, projet INCAPAC, 2005-2014 57

Figure 11 : Etude des déterminants d'un stade avancé au diagnostic de cancer chez des sujets âgés, flow-chart, projet INCAPAC 61

Figure 12 : Modèle multi-état où α_{01}, α_{12} et α_{02} sont les fonctions d'intensité, projet INCAPAC 70

Figure 13 : Probabilités empilées d'être à un état donné à chaque temps de suivi estimées à partir de la méthode de Aalen-Johansen, projet INCAPAC (n=450) 74

Figure 14 : Etat fonctionnel à la visite post-diagnostic des sujets âgés A) autonomes (n=75), B) en dépendance légère (n=99), C) en dépendance modérée (n=50) et D) en dépendance lourde (n=9) à la visite précédant le diagnostic de cancer (n=233), projet INCAPAC 101

Figure 15 : Principaux déterminants de A) la survie spécifique (32 analyses), B) la survie globale (36 analyses) étudiés dans la littérature, synthèse systématique de la littérature, 2005-2015 125

Figure 16 : Flow chart, projet INCAPAC 138

Figure 17 : Survie des sujets inclus dans le projet INCAPAC (n=486) 138

Figure 18 : Survie selon la catégorie d'âge des sujets inclus dans le projet INCAPAC (n=486) 139

Figure 19 : Survie selon la dépendance des sujets inclus dans le projet INCAPAC (n=464) 139

Figure 20 : Survie selon le déficit cognitif et la démence des sujets inclus dans le projet INCAPAC (n=463) 140

Figure 21 : Survie selon le stade de cancer au diagnostic des sujets inclus dans le projet INCAPAC (n=486) 140

Figure 22 : Relations causales entre la défavorisation et la survue d'après Li et al. : les variables dans les cadres rouges ont été ajoutées car à considérer chez les sujets âgés .. 149

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Estimation du nombre de cas pouvant être inclus entre 2005 et 2014 dans l'étude INCAPAC 40

Tableau 2 : Informations disponibles dans le projet INCAPAC – Partie 1 45

Tableau 2 : Informations disponibles dans le projet INCAPAC – Partie 2 46

Tableau 3 : Modalités de création de la variable vit seul, projet INCAPAC 48

Tableau 4 : Variables incluses dans les modèles initiaux selon l'évènement d'intérêt, projet INCAPAC 56

Tableau 5 : Caractéristiques des sujets inclus dans l'étude selon la connaissance du statut du stade de cancer au diagnostic, projet INCAPAC (n=486) 63

Tableau 6 : Caractéristiques des sujets inclus dans l'analyse des déterminants d'un stade avancé au diagnostic selon le stade de cancer au diagnostic, projet INCAPAC (n=424) 65

Tableau 7 : Déterminants d'un stade avancé au diagnostic chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse principale, modèle de régression logistique, projet INCAPAC (n=424) 67

Tableau 8 : Déterminants d'un stade avancé au diagnostic chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse secondaire, modèle de régression logistique, projet INCAPAC (n=424) 67

Tableau 9 : Caractéristiques des sujets inclus dans l'analyse des déterminants de l'administration d'un traitement, projet INCAPAC (n=450) 73

Tableau 10 : Déterminants de l'administration d'un traitement et du décès toute cause chez des sujets âgés atteints d'un cancer, modèle multi-état, projet INCAPAC (n=425) 75

Tableau 11 : Déterminants de l'administration d'un traitement à 6 mois, 1 an et 2 ans après le diagnostic de cancer chez des sujets âgés, méthode des pseudo-valeurs, projet INCAPAC (n=425) 77

Tableau 12 : Définition de la dépendance aux IADL, partie 1 96

Tableau 12 : Définition de la dépendance aux IADL, partie 2 97

Tableau 13 : Définition de la dépendance aux ADL 97

Tableau 14 : Caractéristiques des sujets ayant eu une visite post-diagnostic, projet INCAPAC (n=258) 100

Tableau 15 : Déterminants du déclin fonctionnel chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse principale, modèles de régression logistique, projet INCAPAC 102

Tableau 16 : Déterminants du déclin fonctionnel chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse secondaire, modèle de régression logistique, projet INCAPAC 103

Tableau 17 : Déterminants de la survie globale, analyses univariées, projet INCAPAC (n=486) 141

Tableau 18 : Déterminants de la survie globale chez des sujets âgés atteints d'un cancer, modèle de Cox, projet INCAPAC (n=451) 142

1. ETAT DES CONNAISSANCES

Le vieillissement de la population associé à un nombre croissant de cancers diagnostiqués et traités constituent une réalité épidémiologique à laquelle il faut faire face et qui soulève de nombreuses interrogations sur l'accès aux soins et le pronostic des sujets âgés atteints d'un cancer.

De nombreuses études ont mis en évidence des disparités de diagnostic, de prise en charge ou encore de survie en fonction de l'âge chez les sujets atteints d'un cancer. Elles rapportent que les sujets âgés sont diagnostiqués à un stade plus avancé, ont une probabilité plus faible de recevoir un traitement et ont une survie moins bonne. Toutefois, d'autres études rapportent également des disparités au sein même du groupe des personnes âgées. Les études sur le sujet font état de disparités en termes de diagnostic, de prise en charge et de survie chez les personnes âgées atteintes d'un cancer en ce qui concerne plusieurs facteurs relatifs au sujet lui-même, à son environnement de vie, à son état de santé, à l'établissement de soins ou encore au cancer.

1.1. Personnes âgées, cancers

1.1.1. Personnes âgées

Bien que l'âge constitue une donnée universelle, il est également devenu au cours du temps l'un des éléments centraux d'organisation de l'activité humaine et de classement de la population. Les catégorisations de la société fondées sur l'âge ne sont en rien « naturelles » mais sont au contraire le produit d'une construction sociale (1). Par conséquent, le seuil à partir duquel un individu entre dans la catégorie des personnes âgées évolue en fonction de l'époque et de la société dans laquelle il vit. En France, vieillesse et retraite étaient et restent encore souvent indissociables. En effet, pendant longtemps, le terme de « personnes âgées » désignait les sujets de 60 ans et plus, en raison de l'âge du départ à la retraite, définition qui est aujourd'hui moins consensuelle (2). Cette définition, en partie arbitraire du fait de la complexité de la notion d'âge et de la multiplicité des réalités derrière un même âge, est étroitement liée aux conditions économiques, sanitaires, culturelles et sociales propres à chaque société. C'est pourquoi, avec l'augmentation de l'espérance de vie (espérance de vie à la naissance en 2014, 78,8 ans pour les hommes et 85,1 ans pour les femmes contre 70,2 ans pour les hommes et 78,4 ans pour les femmes en 1980), l'activité des plus de 60 ans ou encore les meilleures conditions de vie des seniors, les études démographiques et épidémiologiques ont davantage tendance à définir les personnes âgées comme les sujets âgés de 65 ans et plus, voire plus. On désignera alors dans ce travail par le terme « personnes âgées » les sujets âgés de 65 ans et plus.

Durant les dernières décennies, les pays développés ont connu une baisse de la fécondité accompagnée d'un vieillissement de la population entrainant alors un phénomène de vieillissement démographique de leur population. En 2015, près de 617 millions de personnes (8,5%) dans le monde étaient âgées de 65 ans ou plus et ce nombre tend à croitre puisque, d'après les projections, les personnes âgées représenteront près de 999 millions de personnes (12,0%) dans le monde en 2030 et près de 1,6 milliards de personnes (16,7%) en 2050 (Figure 1) (3). En France, en 2013, les personnes âgées représentaient 17,6% de la population alors que cette population ne représentait que 14,6% en 1994 (4). D'après les projections, ce taux devrait dépasser les 20% à l'horizon 2020 pour atteindre près de 30% à l'horizon 2060 (5).

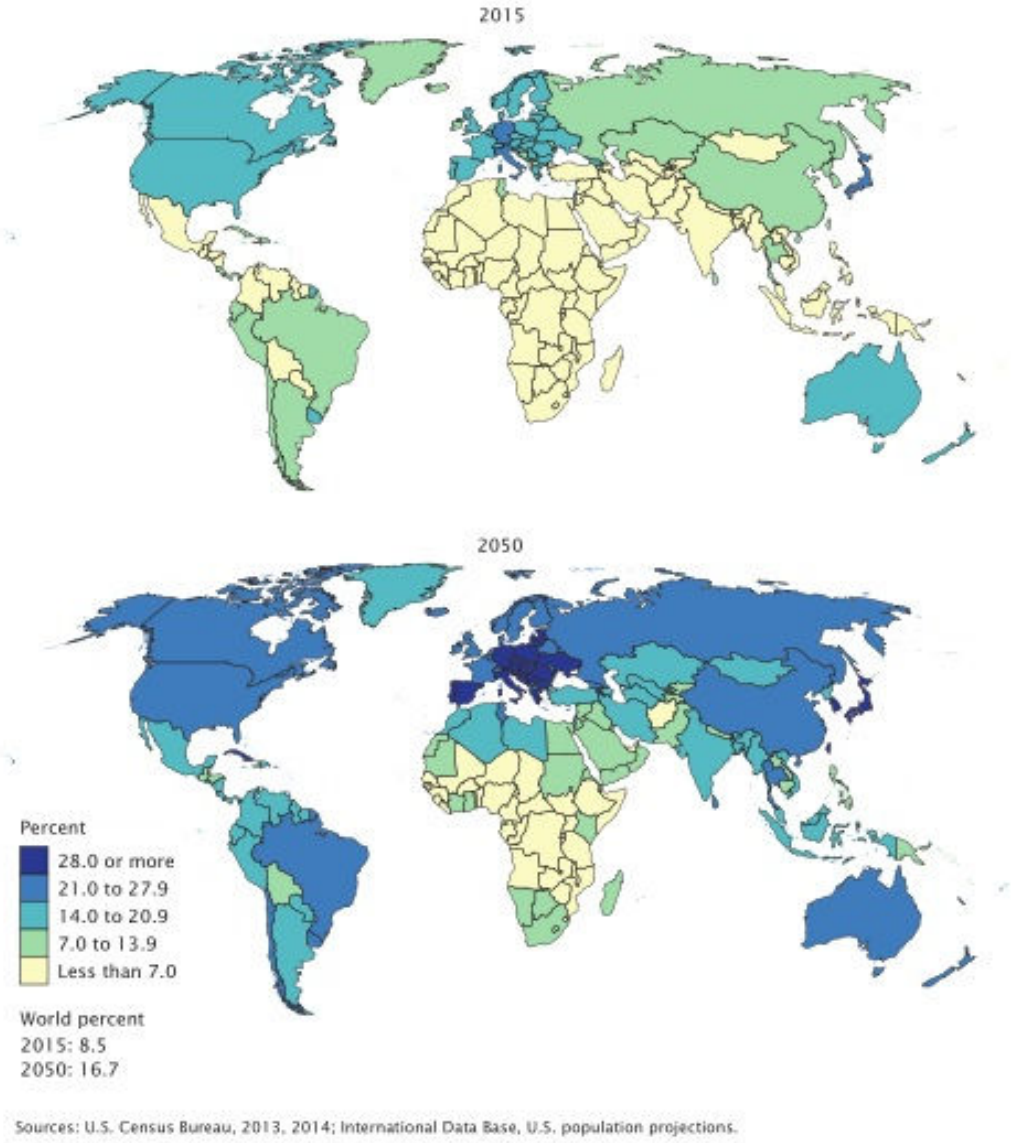


Figure 1 : Pourcentage de personnes âgées dans le monde en 2015 et 2050 (projection). Source : An aging world: 2015 (3)

Parallèlement au vieillissement démographique, le vieillissement biologique s'accompagne de l'apparition d'un certain nombre de problèmes de santé. Parmi eux, on retrouve notamment les syndromes gériatriques, conditions cliniques qui ne se définissent pas comme une maladie et dont l'origine est multifactorielle et la prévalence augmente fortement avec l'âge (6). La liste des conditions cliniques pouvant être considérées comme des syndromes gériatriques n'est pas consensuelle et diffère donc entre les auteurs. Toutefois, les chutes, l'incontinence, la présence de multiples comorbidités, le délirium ou encore le déclin fonctionnel sont généralement considérés comme des syndromes gériatriques. D'autres conditions cliniques, comme par exemple la dépression ou la sarcopénie, sont également parfois définies comme tels. La fragilité est, elle, considérée comme un syndrome gériatrique par certains et comme une conséquence de la survenue de syndromes gériatriques par d'autres (6,7).

La prévalence des syndromes gériatriques chez les sujets âgés varie en fonction du syndrome considéré mais également de la façon dont celui-ci est défini et mesuré (8). De plus, leur prévalence augmente avec l'âge.

L'âge est également un facteur de risque pour de nombreuses maladies, les maladies chroniques notamment. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), près de 80% des sujets âgés présentent au moins une maladie chronique et près de 77% en présentent au moins deux. Les maladies cardio-vasculaires, les infarctus, le diabète et les cancers seraient responsables à eux quatre de deux tiers des décès mondiaux annuels.

1.1.2. Cancers : incidence, prévalence, mortalité

Avec près de 14,1 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès en 2012, les cancers représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde (9). En France, on dénombrait 384 442 nouveaux cas (210 882 chez les hommes, 173 560 chez les femmes) et 149 456 décès en 2015 (10). Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme alors que le cancer de la prostate représente, lui, le cancer le plus fréquent chez l'homme. Les autres localisations les plus fréquentes sont le cancer du poumon et le cancer colorectal.

Au cours des dernières décennies, l'incidence des cancers n'a cessé d'augmenter (Figure 2), ce qui s'explique principalement par l'amélioration des méthodes de diagnostic, la mise en place de dépistages organisés pour certains cancers mais également une augmentation et un vieillissement de la population. La mortalité due aux cancers est, elle, en baisse constante, depuis quelques décennies déjà, ce qui s'explique également par la mise en place des dépistages et l'amélioration des méthodes de diagnostic mais aussi et surtout par les progrès réalisés en termes de traitement des cancers. Depuis quelques années, on

observe, en France, une diminution annuelle moyenne de l'incidence chez l'homme (-1,3%), une stabilisation de celle-ci chez la femme (+0,2%) entre 2005 et 2012 et une baisse de la mortalité due aux cancers (-2,9% chez l'homme, -1,4% chez la femme) durant cette même période. Toutefois, malgré ces chiffres la lutte contre les cancers reste une priorité de santé (10).

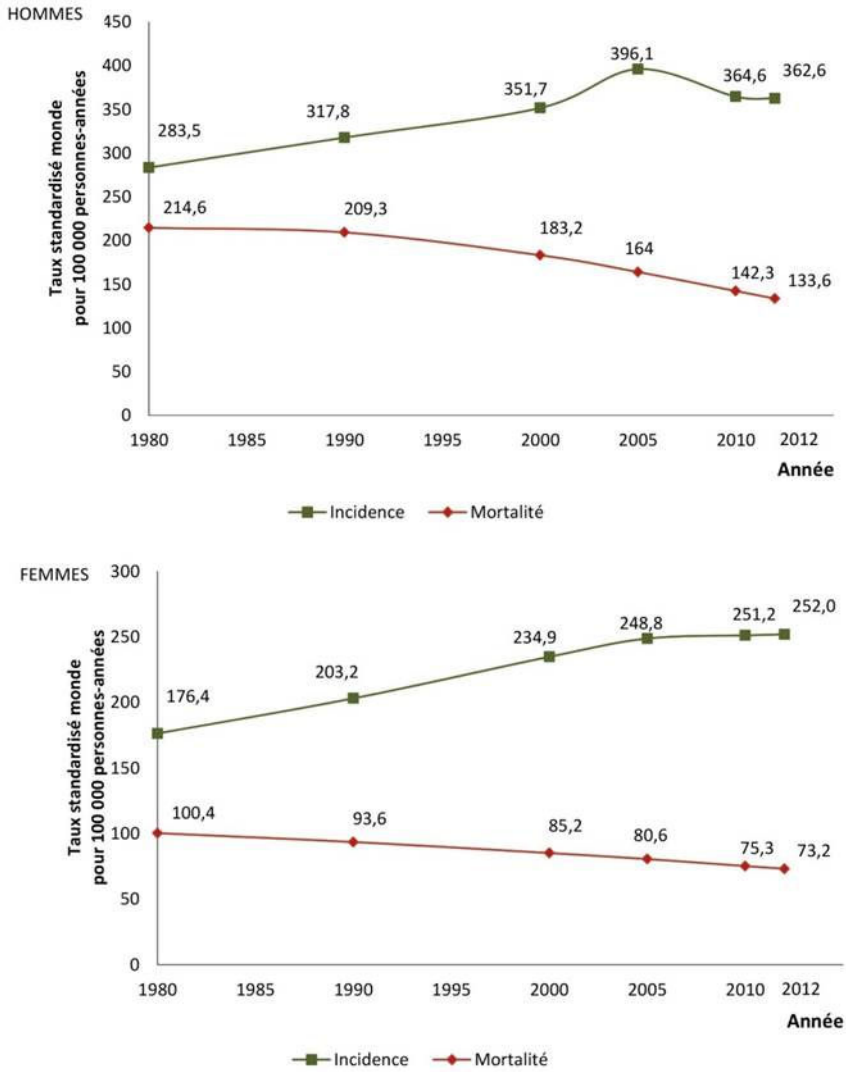


Figure 2 : Evolution de l'incidence et de la mortalité « tous cancers » entre 1980 et 2012 selon le sexe, France métropolitaine. Source : réseau FRANCIM, INCa (10)

De façon générale, la probabilité de survie après un diagnostic de cancer a connu une amélioration au cours des dernières années. Comme le soulignait le 3ème rapport sur la survie des adultes atteints d'un cancer en France, paru en février 2016, la survie à 5 ans s'est améliorée pour la plupart des cancers entre 1989 et 2013. Cette amélioration de la survie est notamment due aux progrès médicaux. Malgré tout, les cancers restent la première cause de mortalité prématurée (avant 65 ans) et de fortes inégalités sont observées au sein des sujets atteints d'un cancer en termes de mortalité. On observe, par

exemple de fortes différences de pronostic entre les localisations ainsi que des différences selon l'âge et le sexe ; les sujets âgés et les femmes ayant une meilleure survie. L'arrivée de nouveaux traitements et de nouvelles technologies explique en partie l'augmentation des taux de survie mais pose également la question de l'accessibilité à des traitements de qualité pour tous. Un récent article a, par exemple, mis en évidence des variations importantes en termes de recours à la chirurgie et à la chimiothérapie à l'hôpital ce qui pose alors des questions sur les inégalités de traitement des cancers selon le lieu de résidence et par conséquent la qualité et l'efficience des soins (11).

Pour étudier l'ampleur des inégalités en termes d'incidence, de prise en charge et de mortalité, il est alors important de pouvoir accéder à des données exhaustives des cas de cancers sur l'ensemble d'un territoire.

En France, suite à la loi de 1998, relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité des produits destinés à l'homme, l'Institut de veille sanitaire, aujourd'hui Santé Publique France, s'est vu confié la surveillance de l'état de santé de la population française. Depuis, la surveillance épidémiologique des cancers est assurée par un réseau animé par Santé Publique France et composé de registres populationnels de cancers (généraux et spécialisés), de bases de données médico-administratives (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information et régime de l'assurance maladie enregistrant les déclarations d'affection de longue durée auxquelles un diagnostic de cancer donne notamment lieu) et du Cépi-DC qui enregistre les décès et leur(s) cause(s) médicale(s). Acteurs importants de la surveillance épidémiologique des cancers, les registres des cancers effectuent un recueil continu et exhaustif de données nominatives concernant tous les nouveaux cas de cancers dans une population géographiquement définie. En d'autres termes, les registres des cancers enregistrent tous les nouveaux cas de cancers dans une zone géographique donnée, souvent le département mais il s'agit parfois d'une région ou du pays dans son ensemble. Nous disposions, en France, en 2016, de 17 registres généraux des cancers (14 en métropole et 3 outre-marins) couvrant environ 20% de la population et de 13 registres spécialisés (9 registres « d'organe », 2 registres nationaux de l'enfant et 1 registre des mésothéliomes pleuraux multicentrique à visée nationale). Les registres des cancers ont une double mission de recherche et de surveillance (12). Les registres spécialisés, qui ont un rôle spécifique d'expertise, se focalisent sur certains types de cancers et recueillent donc des informations plus détaillées que les registres généraux. Les registres français sont regroupés au sein d'une association, le réseau FRANCIM, afin d'harmoniser les pratiques d'enregistrement mais également de coordonner et de faciliter leurs travaux afin de fournir des indicateurs épidémiologiques (12). Les données de l'ensemble des registres sont centralisées au sein d'une base commune qui permet alors la production d'estimations

nationales d'incidences et de prévalences mais aussi de résultats de survie pour la population concernée par les registres.

Pour lutter contre les cancers de nombreuses actions ont été mises en place au niveau international mais également national, avec les Plans cancer notamment. Ces plans nationaux, dont le premier date, en France, de 2003, visent à mobiliser les acteurs de la santé publique dans la lutte contre le cancer autour de différents axes que sont la prévention, le dépistage, les soins, la recherche et l'accompagnement du patient et de ses proches. Le plan cancer 2003-2007 est notamment à l'initiative de la création de l'Institut National du Cancer (INCa) intervenue en 2005. Ce premier plan cancer met également l'accent sur l'importance de l'oncogériatrie ce que feront aussi les plans cancers suivants 2009-2013 et 2014-2019.

1.1.3. Personnes âgées et cancer

Cancer et vieillissement sont deux phénomènes très liés. En effet, le vieillissement implique des changements complexes au niveau cellulaire (sénescence), moléculaire (mutations de l'ADN) mais également physiologique qui favorisent la cancérogénèse et donc l'apparition des cancers (13). C'est pourquoi on observe une augmentation de l'incidence des cancers avec l'âge (Figure 3).

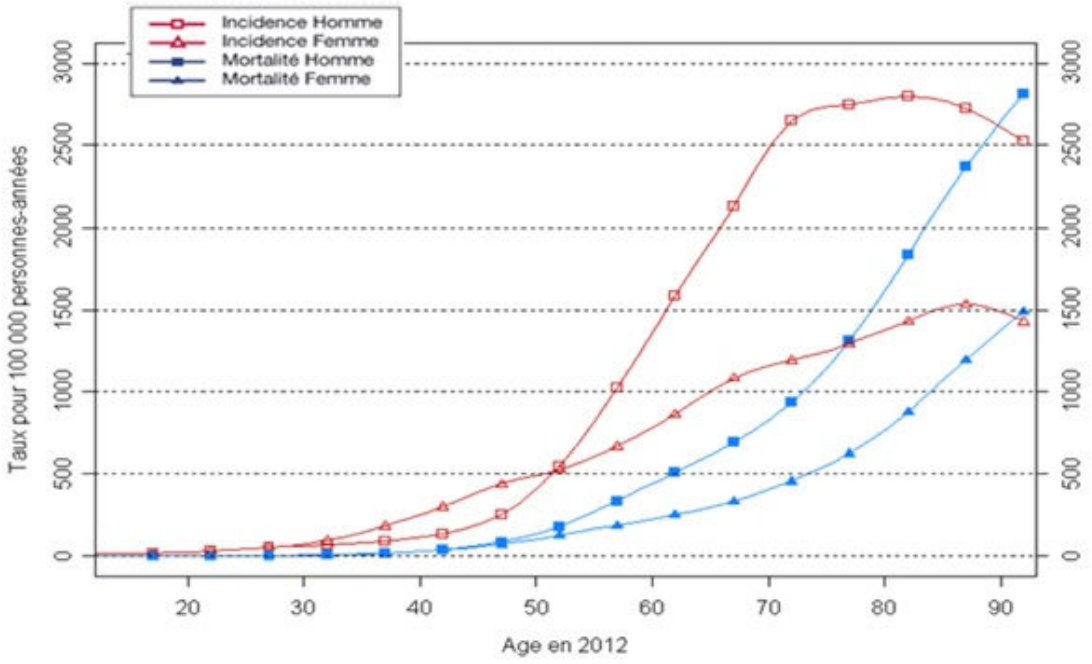


Figure 3 : Incidence et mortalité des cancers par âge en France en 2012. Source : Réseau FRANCIM, INCa

En France, l'âge médian au diagnostic de cancer est de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme. En 2015, les cancers chez les sujets âgés de 65 ans et plus représentaient

près de 61% de l'ensemble des cancers en France et près de 30% des cancers chez les sujets de 75 ans et plus (Figure 4) (10). On retrouve des proportions similaires aux Etats-Unis ou dans d'autres pays d'Europe comme le Royaume-Uni.

Chez les hommes, l'incidence de cancer est la plus élevée pour la tranche des 65-74 ans alors que chez les femmes elle est la plus élevée dans la tranche des 50-64 ans (Figure 4) notamment en raison du cancer du sein, cancer le plus fréquent chez la femme, dont l'âge médian au diagnostic est de 63 ans alors qu'il est proche des 70 ans pour le cancer de la prostate, cancer le plus fréquent chez l'homme (10).

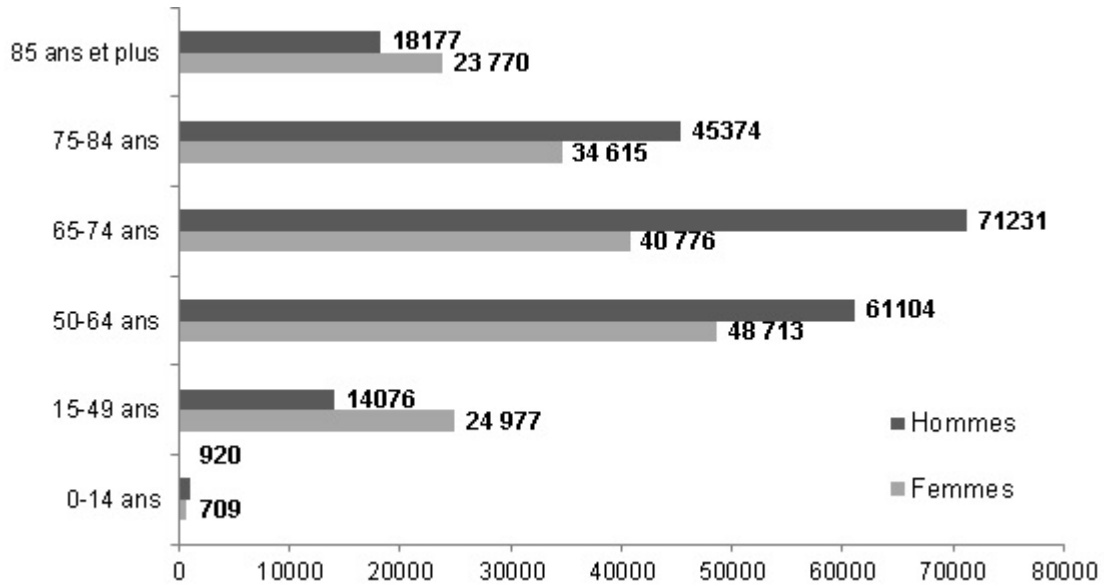


Figure 4 : Nombre de cas incidents de cancer en France métropolitaine par sexe et catégorie d'âge, projection 2015. Source : INCa

Les cancers dont l'incidence estimée est la plus élevée chez les personnes âgées sont, pour les hommes, le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer colorectal, et, chez la femme, le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du poumon. Les hémopathies malignes sont également fréquentes chez les personnes âgées. Plus de la moitié d'entre elles surviennent après 60 ans et certaines sont particulièrement présentes chez les sujets âgés. A titre d'exemple, l'âge médian au diagnostic est de 71 ans pour les leucémies lymphoïdes chroniques, de 72 ans pour les myélomes multiples et de 78 ans pour les syndromes myélodisplasiques (10).

Les cancers représentent une des premières causes de mortalité chez les personnes âgées. En France, 76,5% des décès par cancer chez la femme et 74,4% des décès par cancer chez l'homme surviennent chez des sujets âgés de 65 ans et plus (Figure 5). Chez les sujets âgés de 75 ans et plus ils représentent 56,3% des décès par cancer chez la femme et 47,2% des décès par cancer chez l'homme.

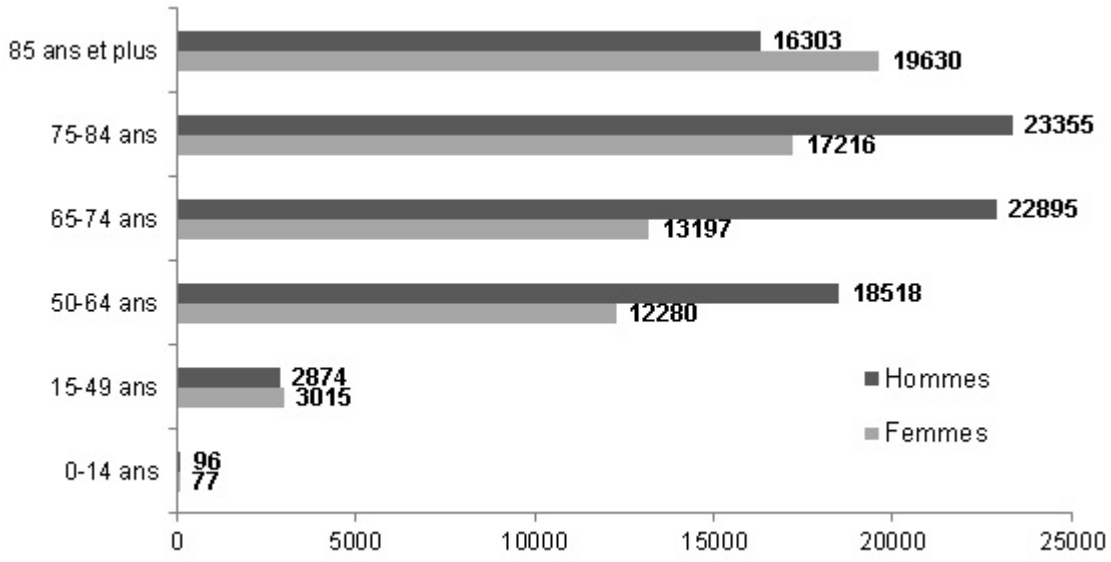


Figure 5 : Nombre de décès par cancer en France métropolitaine par sexe et catégorie d'âge, projection 2015. Source : INCa

Les cancers chez les sujets âgés sont souvent diagnostiqués à un stade plus avancé que chez les sujets jeunes. Plusieurs hypothèses ont alors été émises pour expliquer ce constat (14). Parmi elles, une des premières hypothèses se rapporte au fait que les sujets âgés attribuent souvent à l'âge des problèmes de santé et des symptômes dont ils constatent la survenue. De plus, la présence d'autres maladies ou d'autres altérations, cognitives notamment, peut concourir à retarder les investigations nécessaires à la recherche d'un cancer. Enfin, une dernière hypothèse s'appuie sur l'aspect générationnel. Cette génération présentant des comportements vis-à-vis de leur santé et du milieu médical et des craintes qui peuvent retarder la consultation médicale.

Plusieurs études mettent également en évidence le fait que les personnes âgées reçoivent souvent une prise en charge moins agressive, la peur des risques liés au traitement pouvant conduire les médecins à ne pas proposer de traitement à visée curative telle une chirurgie, par exemple. Toutefois, du fait de l'hétérogénéité du groupe des personnes âgées, leur prise en charge est souvent complexe. Elle demande la prise en compte de l'âge biologique plus que de l'âge chronologique (15,16). En d'autres termes, elle nécessite de prendre en compte l'état de santé du sujet mais également la situation dans laquelle il se trouve plus que son âge comme facteur pour guider sa prise en charge. En France, il a en effet été mis en évidence plusieurs situations qui aggravent le vécu du sujet âgé atteint d'un cancer (sentiment de solitude, besoin d'aide dans les tâches de la vie quotidienne, distance géographique entre le domicile et le lieu de prise en charge…) c'est pourquoi la situation dans laquelle il se trouve doit être considérée (14). Parmi elles, on retrouve notamment la présence d'autres problèmes de santé. Par conséquent, l'évaluation des comorbidités mais

également des syndromes gériatriques doit pouvoir conduire à une prise en charge adaptée (17,18).

L'adaptation de la prise en charge, notamment du traitement, n'est pas facilitée par la sous-représentation des personnes âgées dans les essais cliniques dont la prise en charge complexe et spécifique nécessiterait de pouvoir s'appuyer sur des résultats d'essais thérapeutiques (19,20). En effet, les personnes âgées sont souvent exclues des essais cliniques, soit directement du fait d'un critère d'âge, soit indirectement du fait de critères d'exclusion très restrictifs à l'instar de la présence de certaines comorbidités.

Compte tenu de tous ces éléments, la prise en charge des personnes âgées atteintes d'un cancer nécessite une approche pluridisciplinaire associant spécialistes du cancer et du vieillissement. Tout l'enjeu de cette approche étant de trouver le bon équilibre entre bénéfices attendus des traitements et risques encourus.

Devant le constat de l'importance des cancers chez les personnes âgées, plusieurs initiatives ont été mises en place au niveau international afin de renforcer la recherche et les actions dans le champ de l'oncogériatrie (21). Au début des années 2000, a été créé la Société Internationale d'OncoGériatrie (SIOG). Cette société propose un congrès annuel qui permet aux chercheurs et cliniciens de présenter les résultats de leur travail mais également de se former. En parallèle, plusieurs groupes de travail ont été créés à l'intérieur de la SIOG afin d'élaborer des recommandations cliniques dans plusieurs champs de l'oncogériatrie. La SIOG met également à disposition des outils de dépistage et d'évaluation afin d'aider les cliniciens à identifier certains problèmes chez leurs patients tels que la dépendance, la polymédication, la malnutrition ou encore la présence d'un déficit cognitif.

En Europe, plusieurs organisations existantes ont également centré certaines de leurs actions sur les personnes âgées atteintes d'un cancer. La Société Européenne d'Oncologie médicale (ESMO) a défini un programme dédié au cancer chez les sujets âgés. L'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) a mis en place un groupe de travail sur les sujets âgés destiné à développer, conduire et coordonner la recherche en oncogériatrie dans différents pays.

En France, plusieurs mesures des plans cancer successifs ont concerné les personnes âgées. Le premier plan cancer (2003-2007) avait d'ailleurs chargé l'INCa d'une mission d'oncogériatrie. Cette mission a notamment conduit à la création des Unités de Coordination en OncoGériatrie (UCOG). Les UCOG, financées par l'INCa, ont été créées afin d'améliorer la prise en charge des patients âgés atteints d'un cancer. Les 24 UCOG en France permettent de couvrir l'ensemble du territoire. Leurs missions consistent à i) améliorer la prise en charge thérapeutique des patients âgés atteints d'un cancer, ii) promouvoir l'enseignement de l'oncogériatrie aux personnels médicaux et paramédicaux, iii) développer la recherche fondamentale et clinique en oncogériatrie, iv) communiquer auprès des patients

et de leur entourage. Autre mesure du premier plan cancer, la mesure 38 de celui-ci consistait à mieux adapter les modes de prise en charge et les traitements spécifiques des personnes âgées atteintes d'un cancer. Le deuxième plan cancer (2009-2013) et le plan cancer actuel comportaient eux aussi des mesures relatives à la prise en charge et au traitement des personnes âgées (mesure 23.4 du plan cancer 2009-2013, action 2.16 du plan cancer 2014-2019). Enfin, le plan cancer actuel définit également comme objectif celui de « lutter contre les pertes de chances dans les prises en charge », en d'autres termes lutter contre les inégalités de prise en charge, chez les patients âgés notamment.
Améliorer le diagnostic, la prise en charge et le pronostic des sujets âgés atteints d'un cancer passe également par la réduction des disparités de santé qui nécessite donc dans un premier temps leur identification.

1.2. Déterminants de santé

1.2.1. Définition

Lors de l'étude des différences d'état de santé des populations plusieurs termes sont souvent utilisés. On parle alors de disparités, d'inégalités ou encore de déterminants de santé. Les définitions de ces termes revêtent des différences parfois subtiles mais restent proches. On parle de disparité de santé pour définir un type particulier de différences en santé relatives à un désavantage économique, social ou liées à l'environnement (22). Les disparités de santé affectent différemment les groupes d'individus selon leur origine ethnique, leur âge, leur genre, leur lieu de résidence, leurs déficits physiques, cognitifs ou sensoriels… Les inégalités de santé sont, elles, généralement définies comme des différences de santé qui sont non nécessaires, évitables et considérées comme injustes (23). Les termes de disparité de santé et d'inégalité de santé sont généralement utilisés de façon interchangeable (24,25).
Dans un rapport datant de 2009, le Haut Conseil de Santé Publique définit trois grandes familles de déterminants de santé : les facteurs socio-économiques (éducation, conditions de travail, conditions de vie…), les comportements (consommation d'alcool, consommation de tabac, nutrition…) et les systèmes de santé (couverture complémentaire, accès aux soins primaires, accès aux soins secondaires…) (26). Comme le soulignent Dahlgren et Whitehead, les déterminants de santé interviennent dans différentes sphères de la vie des individus (Figure 6) (23).

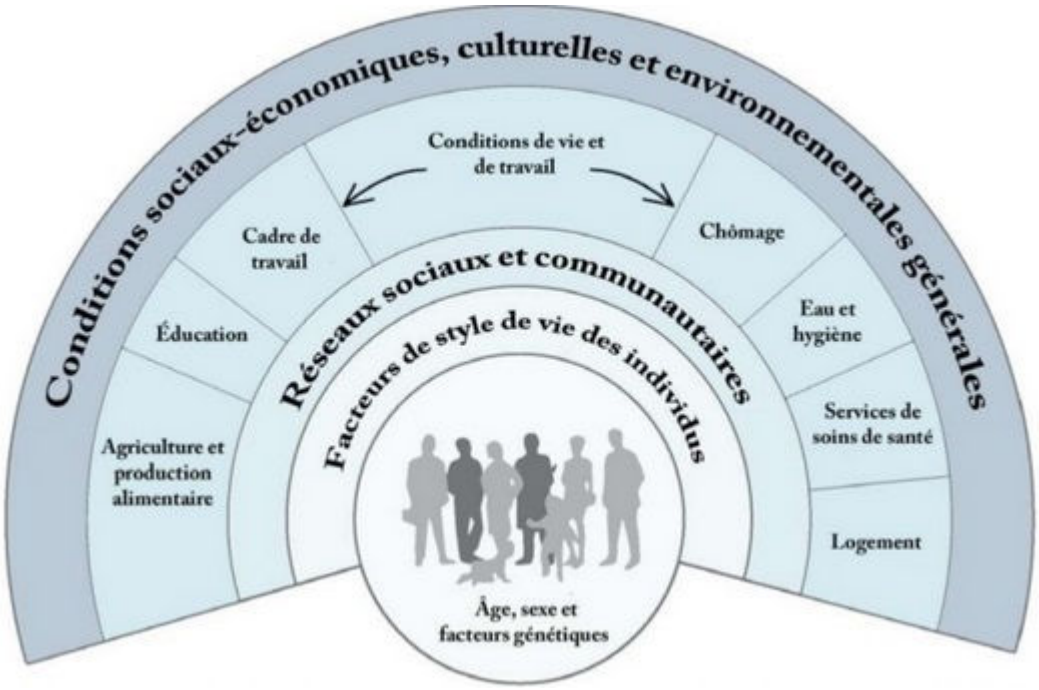


Figure 6 : Déterminants de santé d'après Dahlgren et Whitehead, 1991 (23)

Parmi les déterminants de santé, les déterminants sociaux de santé sont les plus fréquemment étudiés. Ils sont définis par l'Organisation Mondiale de la Santé comme les conditions dans lesquelles les individus naissent, grandissent, vivent, travaillent et vieillissent (27). De façon générale, les déterminants sociaux de santé représentent l'ensemble des facteurs non médicaux qui influencent l'état de santé (28). Ils résultent d'un cycle d'opportunités et d'obstacles qui débutent dès l'enfance et interviennent à chaque étape de la vie. Les déterminants sociaux de la santé sont l'une des principales causes des inégalités de santé. D'autres types de déterminants comme les facteurs médicaux ou cliniques peuvent également participer aux inégalités de santé.

1.2.2. Déterminants de santé chez les sujets âgés atteints d'un cancer

De nombreuses études ont rapporté des disparités de dépistage, d'accès aux soins et de survie chez les sujets atteints d'un cancer, l'âge constituant alors un facteur limitant. Ces études ont notamment mis en évidence le fait que l'âge constitue un obstacle majeur au dépistage, au diagnostic, à la prise en charge et à la survie. En effet, les sujets âgés participaient moins au dépistage, étaient davantage diagnostiqués à un stade avancé, avaient une probabilité plus faible de recevoir un traitement, adjuvant notamment, et avaient une survie moins bonne (29–32).

Au-delà de ces disparités entre sujets jeunes et sujets âgés, de nombreuses études ont également rapporté des disparités au sein même du groupe des personnes âgées, disparités relatives aux caractéristiques sociodémographiques des sujets, à leur statut

socioéconomique, à leur environnement de vie, à leur santé ou encore au système de soins. Les sections suivantes présentent les principaux déterminants de santé retrouvés dans la littérature concernant la population des personnes âgées atteintes d'un cancer. Ces éléments sont rapportés selon l'ordre suivant : dépistage, diagnostic, prise en charge et survie.

1.2.2.1. Déterminants sociodémographiques

Les facteurs sociodémographiques sont les facteurs les plus étudiés dans la littérature. Parmi eux, l'âge et le sexe sont considérés dans toutes les études même s'ils le sont parfois en tant que facteurs d'ajustement uniquement. L'origine ethnique est également très étudiée, dans les études américaines notamment. Enfin, on retrouve aussi d'autres facteurs sociodémographiques dans la littérature comme la situation familiale ou le fait de vivre seul.

Plusieurs études ont mis en évidence le fait que, parmi les sujets âgés, les sujets les plus âgés d'entre eux avaient une probabilité plus faible de participer au dépistage du cancer colorectal ou du cancer du sein (33–37). La relation entre âge et stade de cancer au diagnostic a, elle, été peu étudiée et les résultats étaient parfois contradictoires. En effet, une étude portant sur des femmes atteintes de cancer du sein a mis en évidence un risque plus élevé d'être diagnostiqué à un stade avancé chez les sujets les plus âgés (75 ans et plus versus 67-69 ans) (38) alors qu'une étude plus ancienne portant sur plusieurs localisations rapportait une probabilité plus élevée d'être diagnostiqué à un stade local chez les sujets les plus âgés (39). Les études ont également mis en évidence une probabilité plus faible pour les sujets les plus âgés de recevoir une chirurgie ou une chimiothérapie (40–48) et un risque plus élevé de décès (43,48–58).

Concernant le sexe, certaines études rapportaient une probabilité plus faible chez les femmes de se faire dépister pour le cancer colorectal (33,37) alors qu'une autre étude rapportaient une probabilité plus élevée notamment chez les plus jeunes (35). Une étude a également mis en évidence le fait que les femmes se fassent davantage dépister lors de procédures non invasives pour le cancer colorectal (36). De nombreux travaux n'ont pas rapporté de lien significatif entre le sexe et le fait de recevoir une chirurgie, une chimiothérapie ou une radiothérapie (42,47,59–61). D'autres ont rapporté un lien. Parmi ceux-ci, pour les patients atteints de lymphome il a été mis en évidence une probabilité plus faible de recevoir un traitement dans les 180 jours chez les femmes (52). Chez des sujets atteints d'un cancer du côlon il était rapporté une probabilité plus faible de recevoir une chimiothérapie chez les femmes également (62). Enfin, la majorité des études ont mis en évidence une meilleure survie chez les femmes (45,51,52,55,56,63–65).

Concernant le dépistage, il n'a pas été mis en évidence d'association entre le statut marital ou le fait de vivre seul et le dépistage du cancer du sein ou du cancer colorectal (34,66). Quelques études rapportaient un lien entre le statut marital et le stade de cancer au diagnostic, les sujets non mariés (67,68) et les sujets veufs (65) ayant un risque plus élevé d'être diagnostiqués à un stade avancé. Concernant le traitement, la majorité des travaux publiés ont mis en évidence une probabilité plus élevée de recevoir une chirurgie, une chimiothérapie ou une radiothérapie chez les sujets mariés (46,69–71). D'autres ne rapportaient pas de lien significatif. Parmi ces travaux, une étude portant sur des sujets atteints d'un cancer de la vessie ne rapportait pas d'association entre le fait d'être marié et le fait de recevoir un traitement (72). Toutefois, lorsque les analyses étaient stratifiées, elle rapportait une probabilité plus élevée de recevoir un traitement chez les hommes mariés. Une autre étude ne rapportait pas de lien entre le statut marital et le fait de recevoir une chimiothérapie chez des sujets atteints d'un sarcome (42). De même, une étude ne mettait pas en évidence d'association entre le statut marital et le fait de recevoir un traitement par hormonothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (73). Enfin, plusieurs études rapportaient une meilleure survie chez les sujets mariés (54,55,71,72).

1.2.2.2. Déterminants socioéconomiques

Autres facteurs fréquemment étudiés dans la littérature, les facteurs socioéconomiques font généralement référence au niveau d'éducation, au revenu ou encore au fait de vivre en dessous du seuil de pauvreté. Dans certaines études, ces facteurs sont étudiés à partir du statut socioéconomique créé à partir du niveau d'éducation, du niveau de revenu et du niveau de pauvreté. Compte tenu du manque de disponibilité de données individuelles, ces facteurs sont souvent étudiés à partir de données agrégées issues du recensement de la population. Le niveau d'éducation et le revenu sont les facteurs socioéconomiques les plus étudiés dans la littérature.

Plusieurs études ont mis en évidence une association entre un haut niveau d'éducation et la participation au dépistage du cancer colorectal (37,74). Concernant le dépistage du cancer du sein, les résultats étaient plus hétérogènes (34,66). Les études sur le dépistage ont également mis en évidence une association entre un haut revenu et la participation au dépistage du cancer colorectal et du cancer du sein (33–35,37). Une étude portant sur des sujets atteints de cancer du côlon, du rectum ou du sein a mis en évidence un risque moins élevé d'être diagnostiqué à un stade avancé pour les sujets vivant dans une zone avec un pourcentage élevé de personnes ayant atteint le niveau universitaire (75). Un autre travail ne rapportait pas de lien entre le niveau d'éducation et le stade au diagnostic (38). Une étude sur des patients atteints de leucémies rapportait un délai au diagnostic plus long chez les

sujets ayant un faible revenu (76). De même, chez des femmes âgées atteintes de cancer du sein il était rapporté un risque plus élevé de diagnostic à un stade avancé chez les sujets ayant un faible revenu (67). Concernant le traitement, les résultats étaient plutôt hétérogènes, certains rapportant un lien entre le niveau d'éducation, le niveau de revenu ou le statut socioéconomique et le fait de recevoir un traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) (45–47,50,62,71,75), d'autres ne rapportant aucune association significative (43,50,60,75,77,78).On retrouvait également dans la littérature des résultats hétérogènes concernant le lien entre niveau d'éducation et survie (43,52,56,58,79). Un haut revenu était, lui, associé à une meilleure survie dans de nombreuses études (54,56,58,77,79).

1.2.2.3. Déterminants relatifs à l'environnement de vie

Le lieu de résidence est le facteur principalement étudié dans la littérature concernant l'environnement de vie.

Concernant le dépistage, peu de travaux se sont intéressées au lieu de résidence. Une étude a mis en évidence un lien entre la résidence en milieu rural et une participation diminuée au dépistage du cancer colorectal et du cancer du sein (80), tandis qu'une autre étude ne montrait pas de lien significatif (37). Concernant le diagnostic, une étude rapportait un délai plus long au diagnostic chez des sujets atteints d'une leucémie vivant en milieu urbain (76). Une autre étude chez des femmes atteintes d'un cancer du sein ne montrait pas d'association significative entre le fait de résider en milieu urbain et un stade avancé au diagnostic (38). La majorité des publications sur le traitement ne rapportait pas d'association significative entre le lieu de résidence (rural versus urbain) et le fait de recevoir une chirurgie, une chimiothérapie ou une radiothérapie (42,46,47,78,81,82). Une étude a toutefois mis en évidence une probabilité plus élevée de recevoir une radiothérapie chez des femmes atteintes de cancer du sein vivant en milieu urbain (69). Enfin, concernant la survie, les études ne rapportaient pas de lien significatif entre lieu de résidence et risque de décès (51,54).

1.2.2.4. Déterminants relatifs à l'état de santé

La présence de comorbidités est généralement utilisée dans les publications comme proxy de l'état de santé des individus. Celle-ci est souvent mesurée par des scores de comorbidités comme le score de Charlson (83). Concernant le dépistage, les études rapportaient des résultats hétérogènes, certaines rapportant une association entre présence de comorbidités et participation diminuée au dépistage (33), d'autres un lien entre présence de comorbidités et participation augmentée au dépistage (84), et, d'autres ne rapportant

aucun lien (66). Dans les publications portant sur le traitement, la présence de comorbidités a été retrouvée comme associée à une probabilité plus élevée de ne pas recevoir de traitement, quel que soit ce traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) (43,46,47,50,60,62,71). La présence de comorbidités était également associée à un risque plus important de décès dans de nombreuses études (43,49–56,58,85,86).

1.2.2.5. Déterminants relatifs au système de soins

Bien qu'ils ne constituent pas les facteurs les plus étudiés dans la littérature, plusieurs auteurs se sont intéressés à des facteurs relatifs au système de soins pouvant influencer la participation au dépistage, le stade de cancer au diagnostic, le traitement ou encore la survie.

Quelques études se sont intéressées au lien entre densité médicale et participation au dépistage (36,37,84). Parmi elles, une étude rapportait un dépistage plus élevé du cancer colorectal chez les sujets vivant dans une zone à haute densité de médecins généralistes (36), tandis qu'une autre étude rapportait une participation plus élevée au dépistage lors d'une densité de spécialistes élevée (37). Concernant le traitement, une étude mettait en évidence une probabilité plus élevée de recevoir une chirurgie et une chimiothérapie chez les sujets vivants respectivement dans une zone avec un nombre élevé de chirurgiens et d'oncologues médicaux (77). Cette même étude s'intéressait aussi à la survie sans mettre en évidence de lien entre la densité de spécialistes (chirurgiens, oncologues médicaux, radiothérapeutes) et la survie (77).

Quelques publications se sont également intéressées à la fréquence de visites médicales. Parmi elles, une étude rapportait un dépistage plus élevé lorsque le nombre de médecins vu dans l'année augmentait (37). Une autre étude portant sur des femmes âgées atteintes d'un cancer du sein mettait en évidence un risque plus faible de diagnostic à un stade avancé chez les femmes voyant leur médecin plus de 15 fois par an (38). Enfin, une étude rapportait également une association entre une visite récente chez son médecin généraliste et une probabilité plus élevée de recevoir une radiothérapie (87).

Certains travaux se sont également intéressées aux caractéristiques des médecins ou spécialistes ou du lieu de prise en charge. Une étude sur le dépistage rapportait un lien entre les caractéristiques du médecin généraliste et la participation au dépistage (88). Une autre étude mettait en évidence une association entre l'année de diplôme de l'oncologue ainsi que son secteur de pratique avec le fait de recevoir une chimiothérapie (46). Une étude rapportait également un lien entre le nombre de lits et le statut universitaire de l'hôpital et le fait de recevoir une chirurgie (70). Enfin, deux études rapportaient un risque de décès plus faible

chez les patients pris en charge dans un hôpital ayant un nombre élevé d'opérations réalisées (51,89).

1.2.2.6. Déterminants relatifs à la tumeur et à la prise en charge du cancer

La plupart des publications ont mis en évidence un lien entre le stade de cancer au diagnostic et le fait de recevoir ou non un traitement. Par exemple, un stade avancé de cancer était associé à une probabilité plus faible de recevoir une chirurgie (43,47,50). Le stade de cancer au diagnostic était également associé à la survie, les sujets diagnostiqués à un stade avancé de cancer présentant un risque de décès plus élevé (43,49–52,54–58,71,77,79). Enfin, plusieurs auteurs rapportaient une association entre le traitement reçu et la survie (45,50,54,55,57,90,91).

En conclusion, bien que certains déterminants aient été clairement identifiés (âge, présence de comorbidités…), les résultats peuvent différer selon le type de cancer, la population, la zone géographique, la période ou encore le système de santé. Cet état des lieux de la littérature a également permis de constater que les données spécifiques aux personnes âgées étaient peu présentes voire totalement absentes des travaux réalisés sur le sujet.

1.3. Considérations méthodologiques dans l'étude des déterminants de l'accès aux soins et du pronostic chez les personnes âgées

Lors de l'étude des déterminants de l'accès aux soins et au pronostic chez les sujets âgés, deux principaux points méthodologiques sont à considérer. Premièrement, il semble nécessaire de prendre en compte des données spécifiques aux personnes âgées telles que les syndromes gériatriques dont la prévalence est élevée chez les sujets âgés et la survenue associée à la survie. Puis, il semble essentiel d'adapter les méthodes d'analyses à la présence du risque compétitif de décès, important chez les sujets âgés.

1.3.1. Données spécifiques aux personnes âgées

Lors de l'étude des déterminants de l'accès aux soins et du pronostic chez les personnes âgées, il semble nécessaire de prendre en compte, en plus des facteurs généralement étudiés (démographiques, socio-économiques, cliniques), des données spécifiques à cette population. Comme expliqué précédemment, les syndromes gériatriques ont une prévalence qui augmente avec l'âge. Plusieurs études ont mis en évidence une association entre leur présence et la survie des sujets âgés. Dans une revue de la littérature publiée en 2012, les auteurs rapportaient un lien entre la présence de multiples comorbidités, d'un déficit cognitif

ou d'une dépendance et une survie diminuée (8). La présence de multiples comorbidités était associée à une augmentation significative du risque de décès allant de 32 à 112% selon les études. De même, la polymédication était également associée à un risque de décès plus élevé. L'association entre déficit cognitif et décès était rapporté dans toutes les études identifiées dans cette revue de la littérature, un score faible au Mini-Mental State Examination étant associé à une survie moins bonne. La présence d'une démence était également rapportée comme étant en lien avec une survie diminuée. Enfin, la présence d'une dépendance était associée à un risque plus élevé de décès, celui-ci augmentant avec la sévérité de la dépendance (8). Une étude récente a également mis en évidence une prévalence plus élevée de certains syndromes gériatriques chez les sujets âgés atteints d'un cancer (92). En effet, dans cette étude, la prévalence de polymédication, de déficit cognitif et de dépendance était significativement plus élevée chez les sujets âgés atteints d'un cancer que chez les sujets âgés sains.

Aux vues de la littérature, il semble donc que la présence de syndromes gériatriques intervient dans le pronostic vital des sujets âgés mais également que la prévalence de ces syndromes soit plus élevée chez les sujets âgés atteints d'un cancer que dans la population âgée générale. On peut donc émettre l'hypothèse que la présence de ces syndromes puisse être un facteur délétère de l'accès aux soins des sujets âgés atteints d'un cancer mais également sur leur pronostic. Bien que certaines études aient pu être identifiées, la prise en compte des syndromes gériatriques (présence de multiples comorbidités non considérée) reste rare. Concernant la démence, par exemple, il a été mis en évidence un risque plus élevé chez les sujets âgés déments d'être diagnostiqués à un stade de cancer avancé ou inconnu (93–96), de ne pas être traités ou de ne pas recevoir de traitement adjuvant pour leur cancer (59,93,94,96) et de décéder suite à un diagnostic de cancer (95,96).

1.3.2. Risque compétitif de décès

On parle de risque compétitif lorsque la survenue d'un évènement au cours du suivi empêche l'observation de l'évènement d'intérêt ou modifie la probabilité de survenue de celui-ci (97). Lors d'analyses dites de survie dans lesquelles il est question d'étudier le délai entre un temps d'origine et le temps de survenue d'un évènement d'intérêt, la présence d'un risque compétitif au cours du suivi pose plusieurs problèmes méthodologiques. D'abord, se pose la question de la censure des sujets présentant un risque compétitif. Dans le cas d'une censure, on part du principe que les sujets censurés peuvent présenter l'évènement d'intérêt après le temps de censure. Procéder à une censure renvoie donc à l'hypothèse d'indépendance et sous-entend alors que le risque de présenter l'évènement chez les sujets censurés soit le même que chez les sujets non censurés (98). Toutefois, dans de nombreux

cas, les sujets présentant l'évènement compétitif n'ont pas le même risque de présenter l'évènement d'intérêt que les autres sujets. De plus, les facteurs qui peuvent influencer la survenue de l'évènement d'intérêt peuvent également influencer la survenue de l'évènement compétitif, les deux évènements n'étant donc pas forcément indépendants. Prenons un exemple pour illustrer ces propos. Imaginons une étude dans laquelle l'évènement d'intérêt est la ré-hospitalisation post chirurgie chez des sujets âgés. Le décès constitue ici un risque compétitif, les sujets pouvant décéder avant d'être ré-hospitalisés et donc ne pas présenter l'évènement d'intérêt. Procéder à une censure des sujets décédés dans cette étude reviendrait alors à considérer que les sujets décédés ont le même risque de présenter l'évènement d'intérêt, ici la ré-hospitalisation, que les sujets non censurés, ce qui n'est bien évidemment pas le cas. A l'inverse, les sujets censurés parce qu'ils ont été perdus de vue ont, eux, a priori, le même risque de présenter l'évènement d'intérêt après censure que les sujets non censurés. Par conséquent, comme l'illustre cet exemple, censurer les sujets présentant un évènement compétitif revient alors à biaiser l'estimation de la probabilité de survenue de l'évènement d'intérêt (98). De plus, des facteurs comme la présence de comorbidités, par exemple, peuvent jouer un rôle et sur la ré-hospitalisation et sur le décès, les deux évènements n'étant donc pas indépendants. Autre point, dans les modèles de survie « classiques », il existe une relation simple entre la fonction de risque instantané et la probabilité de se trouver dans un état. En effet, lorsque le risque est élevé, la probabilité l'est également. Cette relation est moins simple en présence d'évènements compétitifs car lors de la prise en compte de facteurs explicatifs dans le modèle, ceux-ci peuvent être liés à plusieurs transitions.

Le risque de décès augmentant avec l'âge, les sujets âgés ont un risque de décès plus élevé que les sujets jeunes. Par conséquent, lorsqu'on étudie la survenue d'un évènement autre que le décès toute cause chez des sujets âgés, le décès constitue un risque compétitif important et ne pas le prendre en compte peut conduire à biaiser les résultats (99).

Plusieurs méthodes statistiques ont été développées afin de prendre en compte les risques compétitifs. Ces modèles statistiques se rapprochant des modèles de survie sont toutefois plus complexes. Une de ces méthodes, fréquemment utilisée, est la méthode de régression sur des fonctions d'incidence cumulée développée par Fine et Gray (100), modèle de régression sur la probabilité de faire un évènement à un temps t (risque absolu) et non sur le risque instantané. Cette méthode, comme d'autres modèles à risques compétitifs non développés ici, prend donc en compte un état initial et plusieurs états absorbants ou non. Toutefois, même si les états considérés ne sont pas absorbants, cette méthode ne permet pas d'étudier ce qui se passe après le passage à un état, autre que l'état initial, ce qui, selon la situation, peut constituer une limite de ce genre de modèle. Par contre, cette méthode reste totalement adaptée aux études consistant à étudier le décès spécifique à une maladie

(état absorbant) en tenant compte du risque compétitif de décès pour une autre cause (état absorbant) (Figure 7), mais elle ne l'est pas forcément dans l'étude d'autres évènements à partir desquels le sujet peut présenter un autre évènement étudié et dont l'étude des différentes transitions serait intéressante.

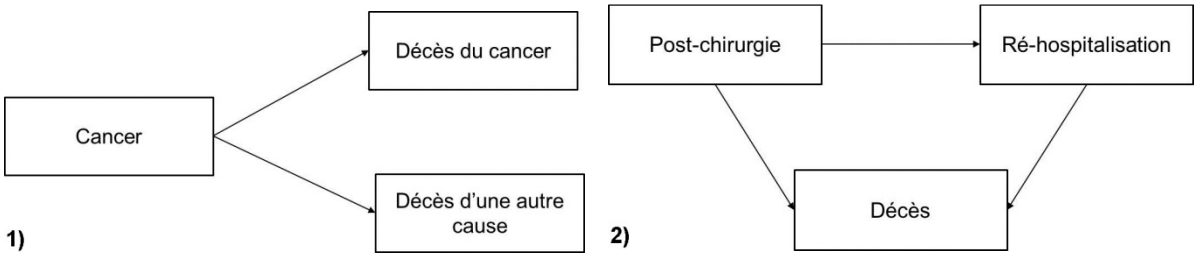


Figure 7 : Exemple de situations prenant en compte 1) un état initial et deux états absorbants (un évènement d'intérêt et un évènement compétitif), 2) un état initial, un état transitoire et un état final, absorbant

Au-delà de ce constat, il est également à noter que l'interprétation des paramètres n'est pas aisée avec ce type de modèle.

Les modèles multi-état constituent une autre approche pour prendre en compte les risques compétitifs (98). L'avantage principal des modèles multi-états est leur capacité à prendre en compte un état initial, un état final (absorbant) ainsi que un ou plus plusieurs états intermédiaires qui ne sont ni l'état initial ni l'état final et de pouvoir s'intéresser à toutes les transitions entre ces états. L'exemple pris précédemment reflète parfaitement cette situation. A l'état initial, tous les sujets ont subi une chirurgie. La ré-hospitalisation constitue un état intermédiaire. L'état final est constitué par le décès qui représente dans cette situation le risque compétitif (Figure 7).

Dans cet exemple, trois transitions sont possibles : 1) transition 0-1 : risque d'être ré-hospitalisé, 2) transition 1-2 : risque de décéder chez les sujets ayant été ré-hospitalisés, 3) transition 0-2 : risque de décéder chez les sujets n'ayant pas été ré-hospitalisés. Les modèles multi-états permettent alors d'étudier le risque relatif à chaque transition tout en tenant compte des autres transitions présentes dans le modèle.

2. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THESE

2.1. Justification du travail de thèse

Malgré le nombre important de travaux sur l'identification des déterminants de l'accès aux soins et du pronostic chez les sujets âgés atteints d'un cancer, certaines limites peuvent être soulignées.

Tout d'abord, la grande majorité de ces études sont issues d'un seul pays, les Etats-Unis. En effet, peu de travaux proviennent de pays européens et aucun n'a été réalisé en France. Les données issues de ces travaux sont donc difficilement extrapolables. Pour compte, bien que les Etats-Unis soient un pays développé au même titre que la plupart des pays européens, notamment la France, son histoire tant sur le plan de sa construction que de sa politique et son système de santé sont parfois éloignés des nôtres ce qui peut rendre questionnable la généralisation des résultats de ces études à la population française. Bien sûr, il existe des études européennes mais celles-ci restent rares.

Alors que la plupart des études sur le sujet sont des études populationnelles, d'autres sont hospitalières. Ces dernières ont pour limite principale d'inclure des sujets issus d'une sélection, souvent le lieu de prise en charge hospitalière, et donc d'exclure certains sujets. Les études populationnelles sont, elles, principalement réalisées à partir de données issues de registres des cancers et de données médico-administratives et/ou territoriales. L'utilisation de ces sources de données permet l'identification exhaustive des cas de cancers sur un territoire délimité mais conduit aussi à certaines limites telles que i) la considération de données agrégées pour l'étude des facteurs socioéconomiques par manque de disponibilité de données individuelles, ii) le manque de prise en compte de facteurs spécifiques aux personnes âgées. En effet, les données socioéconomiques issues de ces études étaient pour la plupart des données agrégées issues du recensement de la population. Bien que leur utilisation en tant que proxy de données individuelles soit répandue, elles ne permettent pas de rendre complètement compte de la réalité individuelle et nécessite d'être prises en compte par des méthodes statistiques spécifiques (modèles multi-niveau) ce qui n'a pas toujours été le cas dans les publications. Autre point, peu d'études ont pris en compte des facteurs spécifiques aux personnes âgées telles que la dépendance ou la démence. La rare prise en compte de la dépendance dans les études s'expliquent principalement par les sources de données utilisées ne permettant pas de disposer d'informations à ce sujet. La démence a, elle, été plus étudiée même si sa prise en compte reste sporadique. De plus, les études prenant en compte la démence se sont généralement appuyées sur un diagnostic de démence enregistré dans des bases médico-administratives (assurance maladie, registres hospitaliers) alors que celle-ci est souvent

sous-diagnostiquée notamment en début de maladie et qu'il est donc possible que la prévalence de la démence dans ces études ait été sous-estimée.
Enfin, la majorité des études étudient le pronostic uniquement en termes de survie et très peu d'études ce sont intéressées à d'autres aspects du pronostic chez les sujets âgés atteints d'un cancer. Le déclin fonctionnel, par exemple, (dont le risque augmente avec l'âge et peut être accentué par la présence d'une maladie telle que le cancer) est associé à la qualité de vie et la survie des sujets âgés. Le déclin fonctionnel a notamment des conséquences en termes d'organisation et d'adaptation de notre système de santé aux évolutions démographiques.

2.2. Objectifs

Le travail présenté dans cette thèse reflète mes travaux dont les objectifs étaient d'identifier, chez les personnes âgées atteintes d'un cancer, les déterminants sociodémographiques, socioéconomiques et cliniques :

- De l'accès aux soins (stade de cancer et traitement)
- Du pronostic (déclin fonctionnel et survie)

Ces travaux ont été réalisés à partir de données issues de registres populationnels de cancers et de cohortes de personnes âgées présents en Gironde. Dans le Chapitre 3, nous présentons la méthodologie générale sur les bases de données et les variables disponibles.
Pour l'étude des déterminants sociodémographiques, socioéconomiques et cliniques de l'accès aux soins (Chapitre 4), nos travaux ont été centrés sur :

1) les déterminants d'un diagnostic à un stade avancé et
2) les déterminants de la prise en charge, à savoir ceux liés à l'administration d'un traitement (ce travail est présenté sous forme d'un manuscrit, papier soumis).

Pour l'étude des déterminants sociodémographiques, socioéconomiques et cliniques du pronostic chez des sujets âgés avec un cancer (Chapitre 5) nous avons étudié :

1) le déclin fonctionnel
2) et la survie globale

L'étude sur le déclin fonctionnel des personnes âgées avec un cancer est présentée sous forme d'un manuscrit (papier soumis). Préalablement à l'étude de la survie, nous avons présenté une synthèse de la littérature qui a donné lieu à une publication.

Les approches méthodologiques et les résultats sont discutés (Chapitre 6) quant à leurs apports et leurs limites pour répondre aux objectifs. Finalement, nous abordons les perspectives possibles pour ce champ de recherche et pour des études futures.

Ces travaux font partie d'un projet de recherche (projet INCAPAC) financé par un appel d'offre SHSESP de l'Institut National du Cancer datant de 2013. La mise en place de ce projet a fait l'objet d'une demande à la Commission National de l'Informatique et des Libertés dans le cadre du traitement de données à caractères personnels. L'autorisation a été obtenue en août 2014 (n° 943497).

3. MATERIEL ET METHODES

Dans ce chapitre, sont présentées les sources de données (cohortes et registres) qui ont été utilisées pour l'ensemble de nos travaux. Les différents évènements d'intérêts considérés ainsi que les facteurs explicatifs créés à partir de ces sources de données et pris en compte dans les analyses spécifiques sont également présentés. Ce chapitre se termine par la présentation générale des populations d'analyse et des caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

3.1. Sources de données

3.1.1. Les cohortes de personnes âgées

En Gironde, trois cohortes de personnes âgées ont été initiées : Personnes Agées QUID (PAQUID), Trois Cités (3C) et AMI. L'étude PAQUID est une cohorte populationnelle constituée en 1988 ayant pour objectif principal l'étude épidémiologique du vieillissement cognitif et fonctionnel après 65 ans. Les participants de l'étude (n=3 777) ont été sélectionnés par tirage au sort dans les listes électorales de 75 communes de Gironde et de Dordogne (101). L'étude des Trois Cités (3C : Bordeaux, Dijon, Montpellier), lancée en 1999, est une étude de cohorte dont l'objectif principal était d'étudier la relation entre les maladies vasculaires et la démence notamment en estimant le risque de démence attribuable aux maladies vasculaires. Des personnes âgées de 65 ans et plus ont été recrutées dans les villes et communautés urbaines de Bordeaux, Dijon et Montpellier (n=9 294) par tirage au sort dans les listes électorales (102). La cohorte AMI est, elle, une cohorte de retraités agricoles vivant en milieu rural en Gironde. Débutée en 2007, son objectif principal était l'étude des maladies liées à l'âge et du recours aux soins et aux aides sociales dans un monde agricole et rural. Les sujets de l'étude (n=1 002), âgés de 65 ans et plus, ont été tirés au sort dans la base de données de la Mutualité Sociale Agricole (103).

Ces trois cohortes sont actuellement closes. Depuis leur inclusion, les sujets vivants inclus dans ces cohortes sont suivis de façon régulière tous les 2 à 3 ans (Figure 8). Lors du suivi, un certain nombre d'informations sont recueillies. Ces informations sont relatives au changement de mode de vie, aux évènements survenus depuis le dernier suivi, aux pathologies et traitements associés ainsi qu'à la réévaluation du statut psychologique, fonctionnel et cognitif. Dans les trois cohortes, les sujets ayant abandonné sont également suivis au moyen d'un contact téléphonique ou par courrier à un membre de la famille, à un voisin ou au médecin généraliste. A chaque suivi, les décès sont enregistrés. La date de décès est validée par la mairie à partir de l'acte de décès et la cause est recueillie auprès du médecin généraliste ou du dossier hospitalier.

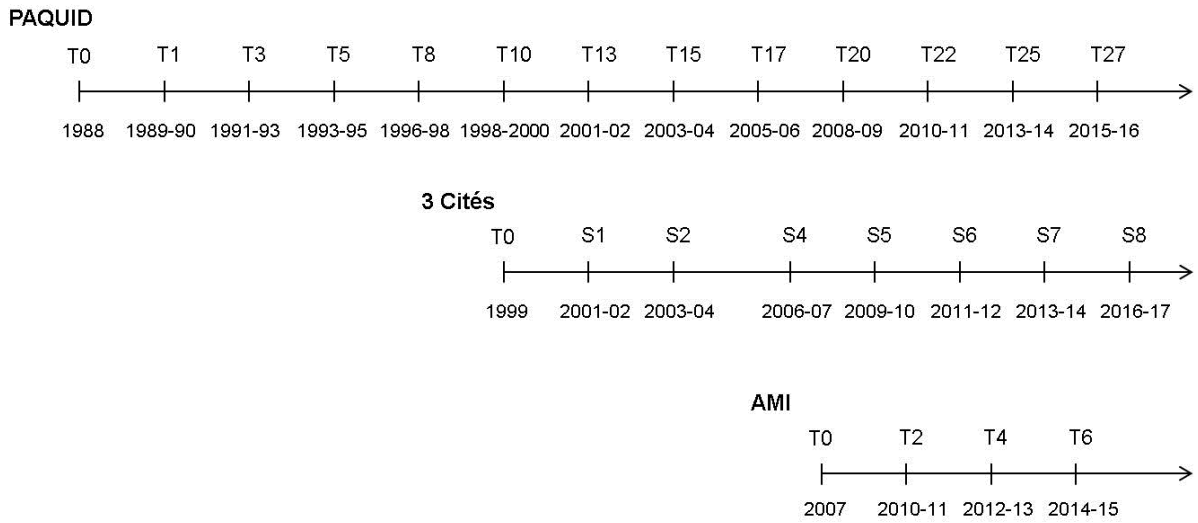


Figure 8 : Suivi des trois cohortes de personnes âgées (PAQUID, 3C, AMI)

3.1.2. Les registres des cancers de Gironde

Le département de la Gironde compte quatre registres des cancers ; un registre général, le registre général des cancers de la Gironde, et trois registres spécialisés que sont le registre des tumeurs du système nerveux central (SNC) de la Gironde, le registre des hémopathies malignes (HM) de la Gironde et le registre aquitain du mésothéliome.

De façon générale, les registres recensent de manière active tous les nouveaux cas de cancer à partir de plusieurs sources de signalement (laboratoires d'anatomo-pathologie, départements d'information médicale des établissements de santé, enquêtes permanentes des centres de lutte contre le cancer, réseaux régionaux de cancérologie, caisses primaires d'assurance maladie…). Ils enregistrent : i) toute nouvelle tumeur ; ii) maligne, invasive quelle que soit sa localisation ; iii) bénigne du système nerveux central ; iv) chez un sujet résidant dans la zone géographique concernée au moment du diagnostic (dans notre cas la Gironde) ; v) dont le diagnostic est établi à partir de la date de création du registre. Les critères d'exclusion sont : i) toute récidive tumorale ; ii) toute métastase ; iii) tout refus du patient d'être enregistré dans le registre (12).

Créé en 2005, le registre général des cancers de la Gironde enregistre toute nouvelle tumeur primitive infiltrante diagnostiquée à partir de 1er janvier 2005 chez un sujet résidant en Gironde. Il enregistre également certaines tumeurs telles que les tumeurs in situ et superficielles de la vessie, in situ du sein ou borderline des ovaires qui ne sont pas envoyées à la base nationale des registres français (Francim-InVS-HCL). Sont exclues de l'enregistrement, les tumeurs diagnostiquées chez des enfants et celles pour lesquelles un registre spécialisé existe. Le registre aquitain du mésothéliome, dont la création date de 1998, enregistre toutes les tumeurs dont le diagnostic évoque une suspicion de tumeur

primitive de la plèvre chez des sujets résidants en Aquitaine (Dordogne, Gironde, Landes, Lot-et-Garonne, Pyrénées-Atlantiques). Le registre des tumeurs du SNC de la Gironde, créé en 1999, enregistre toutes les tumeurs primitives, bénignes ou malignes, du SNC diagnostiquées depuis le 1er mai 1999 chez l'adulte ou l'enfant résidant en Gironde dont le diagnostic clinique ou radiologique est confirmé ou non par un prélèvement anatomo-pathologique. En plus des critères d'exclusion communs à tous les registres (récidive, métastase…), le registre du SNC de la Gironde exclut les tumeurs hypophysaires et ophtalmiques ainsi que les lymphomes survenant chez des patients atteints du SIDA. Créé en 2002, le registre des hémopathies malignes de la Gironde enregistre tous les nouveaux cas d'hémopathies malignes, définis par le guide d'enregistrement national, survenus depuis le 1er janvier 2002 chez des sujets résidants en Gironde.

Pour les cas incidents, un délai de deux années est nécessaire pour assurer la qualité et l'exhaustivité des données car la validation des cas nécessite un travail rigoureux comprenant une étape systématique de retour au dossier du patient. A titre d'exemple, les cas de cancer de 2014 ont été validés en début d'année 2017. Il est à noter que, pour le registre général, les cas incidents des années 2006 et 2007 ont été enregistrés mais n'ont pas été validés pour des raisons logistiques. Actuellement, sont donc disponibles pour les quatre registres les cas incidents de cancer des années 2005, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013 et 2014. Compte tenu de leur disponibilité dans les trois registres les cas de cancer 2006 et 2007 du registre général issus du projet ont été enquêtés et validés par les attachés de recherche clinique du registre en question.

3.1.3. Estimation du nombre de sujets

Les travaux réalisés dans le cadre de ce projet se basent sur des cohortes existantes pour lesquelles l'inclusion a déjà été réalisée et le suivi est en cours. Par conséquent, aucun nombre de sujets nécessaires n'a été calculé. Toutefois, une estimation du nombre de sujets pouvant être inclus a été réalisée en tenant compte du nombre de sujets vivants au 1er janvier 2005 dans chaque cohorte, de l'incidence de cancer chez les personnes âgées en Gironde ainsi que du taux de mortalité dans une population de sujets âgés.

En Gironde, au 1er janvier 2005, le nombre de sujets vivants dans chaque cohorte était de 898 dans la cohorte PAQUID, 1 898 dans la cohorte 3C et 1 002 dans la cohorte AMI. Au total, toutes cohortes confondues, 3 798 sujets étaient vivants au 1er janvier 2005. D'après les données du registre général de la Gironde, l'incidence de cancer chez les personnes âgées de 75-79 ans (tranche d'âge principale des sujets des cohortes en 2005) était estimée entre 1 902,7 cas pour 100 000 personnes-années en 2005 et 2 108,4 cas pour 100 000 personnes-années en 2014. Compte tenu du fait que l'ensemble des cas de cancers des

années 2006 et 2007 n'ont pas été validés au registre général des cancers de la Gironde, le taux d'incidence de cancer pour ces années a été estimé à partir des taux d'incidence des années 2005 et 2008. Le taux de mortalité chez les personnes âgées de 70-79 ans dans la population générale variait de 24,2 décès pour 1 000 personnes en 2005 à 19,3 décès pour 1 000 personnes en 2014. Partant alors de l'incidence de cancer et du taux de mortalité chez les personnes âgées pour chaque année de 2005 à 2014, le nombre de cas pour la période 2005-2014 a été estimé à 620 (Tableau 1). Cette estimation était basée sur l'hypothèse d'une incidence de cancer et d'un taux de mortalité dans les trois cohortes comparables à ceux de la population âgée générale.

Tableau 1 : Estimation du nombre de cas pouvant être inclus entre 2005 et 2014 dans l'étude INCAPAC

Année	Sujets sains et vivants dans les cohortes	Incidence de cancer en Gironde[1]	Taux de mortalité en France[2]	Estimation du nombre de cas de cancer	Estimation du nombre de décès
2005	3 798	1 902,7	24,2	72	92
2006	3 634	1 938,1	23,2	70	84
2007	3 480	1 938,1	22,6	67	79
2008	3 334	1 973,4	22,5	66	75
2009	3 193	1 922,3	21,9	61	70
2010	3 062	1 863,8	21,4	57	66
2011	2 939	2 063,7	20,7	61	61
2012	2 817	1 978,8	20,6	56	58
2013	2 703	2 031,6	20,2	55	55
2014	2 593	2 108,4	19,3	55	50
Total				**620**	690

[1] *pour 100 000 personnes-années*
[2] *pour 1 000 personnes*

3.1.4. Population d'étude

Ont été inclus dans le projet, les sujets : i) âgés de 65 ans et plus ; ii) vivants au 1er janvier 2005 et résidants en Gironde pour les cohortes PAQUID et 3C ou faisant partie de la cohorte AMI ; iii) dont un diagnostic de cancer a été validé et enregistré dans un des quatre registres du cancer de Gironde entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2014.

Dans le cas où un sujet présentait plusieurs tumeurs sur la période d'inclusion et où les diagnostics de ces tumeurs étaient espacés d'au moins six mois, seule la première tumeur était conservée. Dans le cas où les deux tumeurs étaient diagnostiquées à la même date ou que le délai entre les diagnostics était inférieur à 6 mois, celles-ci étaient revues avec plusieurs membres de l'équipe (médecins épidémiologistes, épidémiologistes) afin de conserver la tumeur au pronostic le moins bon.

Dans le cas d'un doublon de sujet, c'est-à-dire d'un sujet inclus dans deux cohortes de personnes âgées, ont été prises en compte les données de la cohorte ayant le plus d'antériorité.
Enfin, les sujets pour lesquels le délai entre le recueil des données issues des cohortes et le diagnostic de cancer était supérieur à 6 ans ont été exclus.

3.2. Croisement des bases de données pour l'exploitation finale

3.2.1. Identification des cas

A l'initiative du registre général des cancers et du registre des hémopathies malignes de la Gironde, un package sous le logiciel statistique R a été développé afin de croiser les identités de patients issus de différentes bases de données (croisement entre les registres, études particulières, nouvelles sources d'information). Ce package « concordantSearch » permet également de rechercher les patients en double au sein d'une même base. Ce package utilise le package de recherche probabiliste R RecordLinkage. Il génère les paires de patients communs entre deux fichiers. Les variables utilisées afin de générer les paires sont : le nom d'usage, le nom de jeune fille, le prénom, la date de naissance, le code postal et la ville de résidence. Pour chaque paire proposée, un score allant de 0 à 1 est attribué, score représentant la probabilité que les patients soient les mêmes.
Afin de répondre aux objectifs de l'étude, un croisement des bases de données des quatre registres des cancers du département et des trois cohortes a été réalisé à partir de ce package.
Les paires pour lesquelles la probabilité était de 1 ont été incluses automatiquement dans l'étude. Les paires pour lesquelles la probabilité était inférieure à 1 ont, elles, été vérifiées manuellement.

3.2.2. Uniformisation des données

Suite à l'identification des cas, un travail de datamanagement a été réalisé sur les différentes bases de données afin d'uniformiser les données issues d'un même type de source. Pour ce faire, une première étape a consisté en une réflexion sur les informations à conserver parmi celles issues des registres des cancers et celles issues des cohortes de personnes âgées. Cette réflexion a été orientée par la littérature existante sur le sujet, par les objectifs de l'étude mais également par la disponibilité de ces informations dans l'ensemble des sources d'un même type. Puis, la seconde étape a consisté en la création d'une base unique registres des cancers et une base unique cohortes de personnes âgées. C'est lors de cette étape qu'un travail a été mené sur les données afin de créer des données uniformes entre

les bases (même variable, même codage…). Enfin, la dernière étape a porté sur la réalisation d'une base de travail contenant à la fois les données issues des registres et celles issues des cohortes.

3.3. Evénements d'intérêts

Plusieurs événements d'intérêt ont été étudiés. Certains portaient sur l'accès aux soins alors que d'autres portaient sur le pronostic, en termes de déclin fonctionnel et de survie.

3.3.1. Accès aux soins

3.3.1.1. Stade avancé de cancer au diagnostic

La gravité diagnostique a été étudiée à partir de l'étendue de la maladie au moment du diagnostic. Dans le cas des tumeurs solides (hors tumeurs du système nerveux central), l'étendue de la maladie au moment du diagnostic est exprimée par le stade de cancer. Il est déterminé par plusieurs facteurs que sont la taille et l'infiltration de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et la présence ou l'absence de métastases. Les stades sont définis précisément pour chaque localisation. Concernant les tumeurs du système nerveux central, l'étendue de la maladie est exprimée par le grade de la tumeur au moment du diagnostic. Il permet de distinguer les tumeurs à croissance lente de celles à croissance rapide et est déterminé selon l'apparence anormale des cellules cancéreuses. Enfin, pour les hémopathies malignes, il existe un système de stade pour certaines d'entre elles mais il est généralement spécifique à un type d'hémopathie. L'extension des lymphomes malins est par exemple exprimée à l'aide du stade d'Ann Arbor. Toutefois, pour un certain nombre d'hémopathies malignes comme les leucémies aigues myéloïdes, par exemple, il n'existe pas de stade à proprement parler.

Dans le cadre de cette étude et compte tenu de la réalisation d'analyses statistiques prenant en compte toutes les localisations, il était nécessaire de créer une variable unique reflétant l'étendue de la maladie au moment du diagnostic quelle que soit la localisation tumorale. Celle-ci a donc été considérée en deux catégories ; à savoir si l'étendue de la maladie au diagnostic était avancée ou non. Concernant les tumeurs solides (hors tumeurs du système nerveux central), ont été considérées comme avancées au moment du diagnostic les tumeurs présentant des métastases. Lorsque l'information était inconnue dans la base du registre général, un retour au dossier du patient a été réalisé afin de réduire le nombre de données manquantes. Concernant les tumeurs du système nerveux central, celles de grade 4 ont été considérées comme avancées. Enfin, tous les cas d'hémopathies malignes ont été

revus par un hématologue et le médecin épidémiologiste du registre spécialisé afin de statuer sur l'état d'avancement de la tumeur.

3.3.1.2. Traitement

L'administration d'un traitement a été étudiée, quel que soit le traitement. Il était question ici d'étudier la mise sous traitement du patient quel que soit le type de traitement. La présente étude portant sur toutes les localisations tumorales rendait difficile l'étude d'un type de traitement et la question de recherche n'avait pas pour objectif d'étudier les déterminants de l'administration de tel ou tel type de traitement. Lorsque l'information n'était pas connue, un retour au dossier du patient (dossier médical, compte-rendu de réunion pluridisciplinaire) a été réalisé afin de réduire les données manquantes.

3.3.2. Pronostic

3.3.2.1. Déclin fonctionnel

L'état fonctionnel des sujets de l'étude a été évalué à partir de deux instruments présentés ci-après dans la partie 4.4.1.4. : l'échelle de dépendance aux activités instrumentales de la vie quotidienne (Instrumental Activities of Daily Life : IADL) de Lawton (104) et l'échelle de dépendance aux activités de la vie quotidienne (Activities of Daily Life : ADL) de Katz (105).
Le déclin fonctionnel des patients a été étudié entre la visite de suivi de cohorte précédent le diagnostic de cancer et la visite de suivi de cohorte suivant le diagnostic. Plusieurs évènements d'intérêt ont été étudiés :

- Passage en dépendance aux ADLs
- Passage en dépendance aux ADLs et/ou aux IADLs

3.3.2.2. Survie globale

La survie a été définie comme le délai entre la date de diagnostic de cancer et la date de décès, ou, le cas échant, la date de dernières nouvelles. Le décès a été considéré quel qu'en soit la cause. Les données quant au statut vital des sujets de l'étude ont été obtenues par le Registre National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP). La dernière mise à jour date du 31 juillet 2017.

3.4. Facteurs explicatifs

Plusieurs facteurs explicatifs ont été pris en compte afin de répondre aux objectifs. Certains d'entre eux étaient issus des bases de données alors que d'autres étaient issus de sources extérieures.

Lors de la réalisation des analyses statistiques, l'ensemble des facteurs explicatifs présentés ici n'a pas toujours été considéré, et ce, en fonction de l'objectif auquel l'analyse devait répondre mais également de la pertinence d'inclure tel ou tel facteur en lien avec la littérature, les données manquantes mais également les corrélations entre les facteurs eux-mêmes.

3.4.1. Facteurs issus des bases de données (Annexe 1)

Les facteurs pris en compte issus des bases de données ont été déterminés en fonction de la littérature, des objectifs et de leur disponibilité dans les bases de données des cohortes de personnes âgées et des registres des cancers. Un certain nombre d'informations étaient initialement disponibles (Tableau 2).

Tous ces facteurs sont issus des différentes sources de données et de différents temps de recueil. La majorité des caractéristiques démographiques et socio-économiques, les habitudes de vie, les données de santé, les données de dépendance et les données neuro-cognitives sont issues des cohortes de personnes âgées. Certaines informations, figées dans le temps comme le sexe ou encore le niveau d'éducation, sont issues de la visite d'inclusion de la cohorte dont le sujet fait partie. D'autres informations, comme le revenu mensuel du foyer, sont issues d'une visite spécifique de suivi, c'est-à-dire que ces informations n'ont pas été recueillies à toutes les visites de suivi. Enfin, la grande majorité des données issues des cohortes de personnes âgées sont issues de la visite de suivi qualifiée de 'visite pré-diagnostic', c'est-à-dire la visite de suivi précédant temporellement le diagnostic de cancer. Les caractéristiques du cancer ainsi que l'âge du sujet au diagnostic de cancer sont des données issues des registres des cancers et proviennent du moment du diagnostic ou du suivi dans le cas de la prise en charge.

Tableau 2 : Informations disponibles dans le projet INCAPAC – Partie 1

Information	Source*	Temps de recueil	Codage
Caractéristiques démographiques et socio-économiques			
Age au diagnostic de cancer	R	Diagnostic de cancer	[65 ; 80[[80 ; 85[85 ans et plus
Sexe du patient	R	Diagnostic de cancer	Masculin Féminin
Niveau d'éducation	C	Visite d'inclusion	Niveau primaire ou inférieur Supérieur au niveau primaire
Profession principale au cours de la vie	C	Visite d'inclusion	
Situation familiale	C	Visite pré-diagnostic	Marié(e) ou en couple Divorcé(e), séparé(e), veuf(ve) ou célibataire Inconnu
Mode de vie	C	Visite pré-diagnostic	
Type de logement	C	Visite pré-diagnostic	
Vit seul	C	Visite pré-diagnostic	Non Oui
Revenu mensuel du foyer	C	Visite spécifique	< 1 500 € ≥ 1 500 € Inconnu
Institutionnalisation	C	Visite pré-diagnostic	Non Oui
Habitudes de vie			
Consommation de vin	C	Visite spécifique	
Statut tabagique	C	Visite spécifique	Non-fumeur Fumeur ou ancien fumeur
Santé			
Santé subjective	C	Visite pré-diagnostic	Très bonne, bonne Moyenne, mauvaise ou très mauvaise
Symptomatologie dépressive	C	Visite pré-diagnostic	Pas de symptomatologie dépressive Symptomatologie dépressive Manquante
Nombre de médicaments pris par jour	C	Visite pré-diagnostic	6 médicaments et moins Plus de 6 médicaments

** R : Registres des cancers, C : Cohortes de personnes âgées*

Tableau 2 : Informations disponibles dans le projet INCAPAC – Partie 2

Information	Source*	Temps de recueil	Codage
Dépendance			
Dépendance à la grosse mobilité	C	Visite pré-diagnostic	Totalement autonome pour les 3 activités Dépendant pour au moins une des 3 activités
Dépendance aux IADL	C	Visite pré-diagnostic	Totalement autonome pour les 5 (hommes) ou les 8 (femmes) activités Dépendant pour au moins une de ces activités
Dépendance aux ADL	C	Visite pré-diagnostic	Totalement autonome pour les 5 activités (continence exclue) Dépendant pour au moins une des 5 activités
Dépendance hiérarchisée	C	Visite pré-diagnostic	Autonomie Dépendance légère Dépendance modérée Dépendance lourde
Restriction de la mobilité	C	Visite pré-diagnostic	
Allocation personnalisée d'autonomie	C	Visite pré-diagnostic	
Neuro-cognition			
Score au MMSE	C	Visite pré-diagnostic	
Score au set test d'Isaac	C	Visite pré-diagnostic	
Déficit cognitif	C	Visite pré-diagnostic	Non Oui
Diagnostic de démence	C	Visite pré-diagnostic	Non Oui
Caractéristiques liées au cancer			
Stade avancé de cancer au diagnostic	R	Diagnostic de cancer	Non Oui Inconnu
Traitement	R	Suivi de prise en charge	Oui Non Inconnu

** R : Registres des cancers, C : Cohortes de personnes âgées*

3.4.1.1. Caractéristiques démographiques et socioéconomiques

Les caractéristiques suivantes étaient disponibles :

- **Age au diagnostic de cancer**

  Il a été calculé à partir de la date de naissance du sujet et de la date de diagnostic de cancer.

- **Sexe**
- **Niveau d'éducation**

  Dans chaque cohorte, le niveau d'éducation a été déterminé à l'inclusion en tenant compte du diplôme le plus élevé obtenu mais également du niveau d'étude atteint si celui-ci n'a pas été sanctionné par un diplôme.

- **Profession principale au cours de la vie**

  Elle correspond à la profession exercée le plus longtemps au cours de la vie, recueillie lors de l'inclusion ou des premiers suivis. Elle a été reclassée selon le premier niveau des Professions et Catégories Sociales (PCS) de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) composé de 8 classes. Les classifications existantes dans les cohortes PAQUID et 3C (deuxième niveau des PCS) ont permis de reclasser les professions selon le premier niveau des PCS. Aucune classification n'ayant été établie pour la cohorte AMI, les professions ont été classées une par une à l'aide de l'outil CAPS, application de Codage Assisté des Professions et des Secteurs d'activité développée dans le but d'harmoniser le recueil et le codage des données concernant la profession et le secteur d'activité des emplois.

- **Situation familiale**

  Elle a été recueillie dans toutes les cohortes à l'inclusion et à chaque suivi.

- **Mode de vie**

  Recueilli à la visite d'inclusion puis à chaque suivi dans l'ensemble des cohortes, il permet de savoir si le sujet vit seul ou avec d'autres personnes, et le cas échéant, si ces personnes sont un conjoint ou d'autres membres de la famille ou de l'entourage.

- **Type de logement**

  Recueilli à la visite d'inclusion puis à chaque suivi dans les trois cohortes, il fait état de l'endroit dans lequel réside le sujet, à savoir s'il s'agit d'un logement personnel ou d'un autre type de logement tel que par exemple une famille d'accueil ou une maison de retraite.

- **Vit seul**

  Cette information a été créée à partir du mode de vie mais également, dans certains cas, à partir du type de logement et de la situation familiale (Tableau 3).

Tableau 3 : Modalités de création de la variable vit seul, projet INCAPAC

Mode de vie	Logement	Situation familiale	Vit seul
Seul(e)			Oui
En couple			Non
Cohabitation familiale			Non
Cohabitation non familiale			Non
Autre	Famille d'accueil		Non
	Maison de retraite		Non
	Congrégation religieuse		Non
	Long séjour hospitalier		Non
	Domicile personnel ou familial	Marié(e) ou en couple	Non
		Divorcé(e) ou séparé(e)	Oui
		Veuf(ve)	Oui
		Célibataire	Oui
	Logement foyer, RPA	Marié(e) ou en couple	Non
		Divorcé(e) ou séparé(e)	Oui
		Veuf(ve)	Oui
		Célibataire	Oui

- **Revenu mensuel du foyer**

  Il a été recueilli dans l'ensemble des cohortes à certaines visites. Compte tenu du fait que celui-ci était dépendant du nombre de personnes constituant le foyer et que le délai entre le recueil et la visite pré-diagnostic pouvait être de plusieurs années, dans l'étude PAQUID notamment, la situation familiale et le mode de vie ont été comparés entre la visite de recueil du revenu et la visite pré-diagnostic afin de valider son utilisation. Lorsque celui-ci était manquant, parce que le sujet ne connaissait pas le revenu de son foyer ou qu'il ne souhaitait pas répondre, le dernier revenu mensuel du foyer recueilli a été pris en compte si le sujet n'avait pas changé de situation familiale et de mode de vie entre la visite pour laquelle le revenu était manquant et la dernière visite où il avait été recueilli. Cette méthode d'imputation manuelle des données manquantes n'a toutefois pas pu être mise en place pour l'étude AMI où le revenu mensuel du foyer a uniquement été recueilli à la visite d'inclusion.

  Initialement considéré en 4 classes dans les trois cohortes mais seul le seuil de 1 500€ étant commun à celles-ci, il a donc été considéré en 2 classes dans le projet.

- **Institutionnalisation**

  Cette information, recueillie à chaque suivi dans l'ensemble des cohortes, porte sur le fait que le sujet vive en maison de retraite ou soit en long séjour hospitalier.

3.4.1.2. Habitudes de vie

- **Consommation de vin**

  Aux vues des informations disponibles dans l'ensemble des études de cohortes, seules les informations sur la consommation de vin étaient disponibles. La consommation d'autres boissons alcoolisées (bières, spiritueux…) n'a donc pas pu être considérée. De plus, cette information quant à la consommation de vin n'a pas été recueillie à tous les suivis dans l'ensemble des cohortes et n'a donc finalement pas été utilisée.

- **Statut tabagique**

  Il fait référence au fait que le sujet soit non-fumeur, fumeur ou ancien fumeur. Le statut tabagique n'a pas été recueilli à tous les suivis pour les cohortes PAQUID et 3C, par conséquent, et dans le but de réduire les données manquantes, une imputation manuelle des données a été réalisée à partir des informations disponibles issues des suivis au cours desquels le statut tabagique avait été renseigné. Un sujet non-fumeur ou ancien fumeur aux visites antérieures à la visite pré-diagnostic a alors été considéré comme tel à cette visite. Aucune imputation n'a été réalisée pour les sujets fumeurs considérant que leur statut était plus susceptible de changer.

3.4.1.3. Santé

- **Santé subjective**

  Elle se rapporte à la considération de son état de santé par le sujet lui-même. Cette notion, bien que subjective car elle relève de la seule appréciation du sujet, est le reflet de son état de santé physique mais également psychologique ressenti par le sujet.

- **Symptomatologie dépressive**

  Elle a été déterminée à partir du score à l'échelle Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) (106,107). Cette échelle évalue l'humeur du sujet dans la semaine écoulée en lui demandant à quelle fréquence sont survenus certains symptômes associés à la dépression tels que le manque d'appétit, le sentiment de solitude, la tristesse, la confiance en l'avenir, etc (Annexe 2). La fréquence de survenue de ces symptômes est mesurée à l'aide d'une échelle de Likert à 4 points allant de 0 à 3. L'échelle est composée de 20 questions permettant alors d'obtenir un score de 0 à 60, un score élevé correspondant à la présence d'une symptomatologie dépressive sévère. Les sujets étaient classés comme présentant une symptomatologie dépressive si le score à l'échelle CES-D était supérieur ou égal à 17 pour les hommes et supérieur ou égal 23 pour les femmes comme validé dans la

version française de l'échelle (107). Pour certains sujets, l'échelle CES-D n'a pas pu être administrée ou était incomplète. L'information a alors été considérée manquante.

- **Nombre de médicaments pris par jour**

  A la visite d'inclusion puis à chaque visite de suivi de cohortes, ont été recueillis l'ensemble des médicaments pris plus ou moins quotidiennement par le sujet. Le recueil de ces informations s'est fait lors de l'entretien avec le sujet en se basant sur les ordonnances médicales de celui-ci. A partir de ces informations, le nombre de médicaments pris quotidiennement par chaque sujet de l'étude a pu être calculé. Il n'existe pas dans la littérature de consensus quant aux seuils à définir lors de la prise en compte du nombre de médicaments chez les sujets âgés, celui-ci étant considéré de façon continue ou en classes variant autant sur leur nombre que leurs seuils (108). Dans le cadre de ce travail, le nombre de médicaments a été considéré en deux classes. Le seuil de 6 médicaments a été choisi du fait son utilisation en oncogériatrie, dans la version révisée du G8 notamment, mais surtout de sa pertinence aux yeux des experts ayant participé au Delphi relatif à la révision de la version initiale du G8 (109). Les différentes comorbidités recueillies dans les cohortes de personnes âgées n'étant pas toujours homogènes et ne permettant pas le calcul d'un score de comorbidités, le nombre de médicaments pris par jour considéré comme un proxy valide des comorbidités globales a été ici considéré comme un proxy de l'état de santé du sujet (110). Dans ce projet, on a désigné le nombre de médicaments pris par jour par le terme de polymédication.

3.4.1.4. Dépendance

- **Dépendance à la grosse mobilité**

  Elle a été évaluée à partir de l'échelle de Rosow et Breslau qui mesure la capacité des sujets à faire sans aide de gros travaux d'entretien de la maison (changer la tapisserie, laver les murs…), marcher 500 m à 1 km et monter un escalier de deux étages (Annexe 3) (111). Un sujet était considéré comme étant dépendant à la grosse mobilité s'il ne pouvait pas effectuer sans aide une de ces trois activités. Cette information a été recueillie à la visite d'inclusion dans les cohortes de personnes âgées puis à chaque suivi.

- **Dépendance aux activités instrumentales de la vie quotidienne (Instrumental Activities of Daily Life : IADL)**

  Elle a été évaluée à partir de l'échelle de Lawton (Annexe 4) (104). Cette échelle évalue la dépendance du sujet âgé à huit activités instrumentales quotidiennes essentiellement gouvernées par des fonctions cognitives que sont la capacité à

utiliser le téléphone, à faire ses courses, à préparer ses repas, à assurer l'entretien de sa maison, à faire ses lessives, à utiliser les moyens de transport, à prendre ses médicaments et à gérer ses finances. Chacune des activités est évaluée par 3 à 5 niveaux d'incapacité dépendants de l'activité concernée. La dépendance aux IADL a été considérée comme la présence d'une incapacité à une des huit activités pour les femmes et à une des cinq activités pour les hommes, la préparation des repas, l'entretien de la maison et la lessive n'étant pas pris en compte chez les hommes. Un sujet était considéré comme dépendant aux IADL s'il était dans l'incapacité de réaliser au moins une des activités de l'échelle sans un niveau d'assistance donné. Les seuils utilisés pour définir un besoin d'assistance aux IADL sont ceux initialement définis par les auteurs de l'échelle (104), à l'exception de l'utilisation des moyens de transports. En effet, nous avons utilisé le même seuil pour les hommes et les femmes concernant l'utilisation des moyens de transport, ce qui n'était pas le cas dans la version développée par Lawton et al. La dépendance aux IADL a été recueillie à la visite d'inclusion dans les cohortes de personnes âgées puis à chaque visite de suivi.

- **Dépendance aux activités de la vie quotidienne (Activities of Daily Life : ADL)**

  Elle a été évaluée à partir de l'échelle de Katz (Annexe 5) (105). Cette échelle permet d'évaluer l'état fonctionnel du sujet âgé sur six activités de la vie quotidienne que sont la capacité du sujet à assurer son hygiène, à s'habiller, à aller aux toilettes, à entrer/sortir du lit ou s'assoir/se lever d'une chaise, à s'alimenter et la continence. Chacune des activités peut être évaluée par trois niveaux d'incapacité : 1) pas d'incapacité dans le cas où le sujet n'a besoin d'aucune aide (indépendant), 2) incapacité modérée lorsque le sujet peut réaliser l'activité avec une aide, et 3) incapacité totale si le sujet est incapable de réaliser l'activité. La dépendance aux ADL a été considérée comme la présence d'une incapacité modérée (hygiène, habillage, alimentation) ou totale (aller aux toilettes, locomotion) à une des cinq activités. La continence n'a pas été prise en compte car elle est considérée comme une déficience et non comme une incapacité (112). Un sujet était considéré dépendant aux ADL s'il était dans l'incapacité de réaliser au moins une des cinq activités de l'échelle sans un niveau d'aide donné, comme défini initialement par les auteurs de l'échelle (105,113). La dépendance aux ADL a fait l'objet d'un recueil à la visite d'inclusion puis à chaque visite de suivi dans l'ensemble des cohortes de personnes âgées.

- **Dépendance hiérarchisée**

  La dépendance hiérarchisée a été calculée à partir de l'échelle de Katz, l'échelle de Lawton et l'échelle de Rosow et Breslau qui sont les domaines à partir desquels l'incapacité est habituellement décrite (114). Il existe une hiérarchie entre ces

domaines c'est pourquoi ils ont été combinés en un index unique (Figure 9). Pour ce faire et pour chacun des trois domaines d'incapacité, un sujet était considéré comme dépendant pour ce domaine et codé 1 s'il avait besoin d'aide pour au moins un des items de l'échelle correspondante, selon le seuil de dépendance défini par les auteurs de l'échelle ; sinon il était codé 0 pour ce domaine. Les codes correspondant à chacun des trois domaines ont été additionnés pour aboutir à un score variant de 0 à 3. Cet index est exprimé selon quatre stades d'incapacité : autonomie totale, incapacité légère (atteinte de la mobilité), incapacité modérée (atteinte de la mobilité et des IADL) et incapacité sévère (atteinte de la mobilité, des IADL et des ADL).

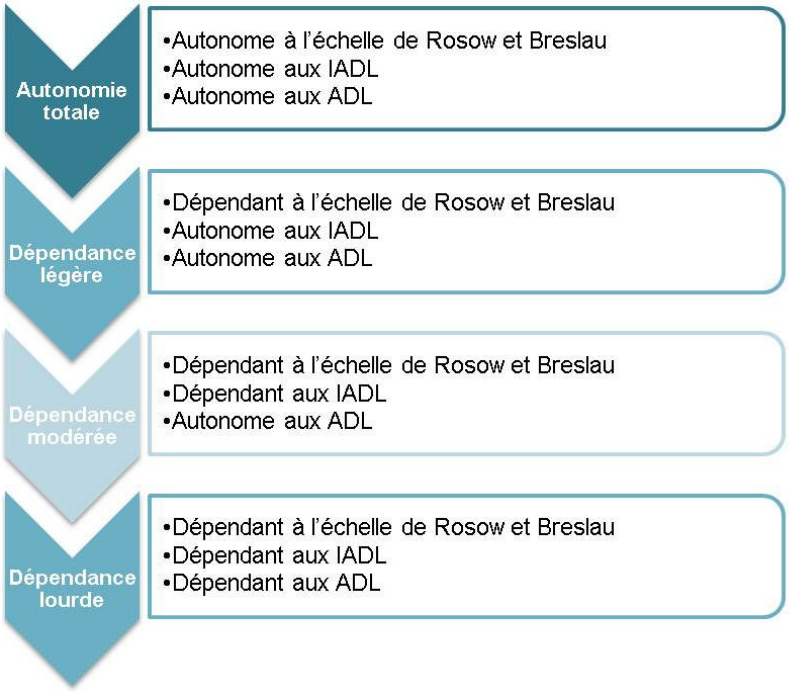


Figure 9 : Les quatre stades de la dépendance hiérarchisée selon le statut de dépendance aux échelles de Rosow et Breslau, Lawton et Katz

- **Restriction de la mobilité**

  Elle a été mesurée à partir d'une question sur les difficultés du sujet à se déplacer à savoir s'il était confiné au lit, au fauteuil, au domicile, au voisinage, au quartier ou s'il n'éprouvait aucune difficulté. Cette information a été recueillie au sein des cohortes à l'inclusion puis à chaque suivi.

- **Allocation dépendance**

  Elle a été considérée comme le fait que le sujet bénéficie de la Prestation Spécifique Dépendance (PSD) ou de l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA). La PSD a été mise en place en 1997 et remplacée en 2004 par l'APA.

3.4.1.5. Neuro-cognition

- **Score au Mini-Mental State Examination (MMSE)**

  Le MMSE est une échelle permettant d'évaluer les performances cognitives globales du sujet (Annexe 6) (115). Il est composé de 30 items ayant pour but d'explorer l'orientation dans le temps et dans l'espace, la mémoire immédiate, la mémoire différée, le calcul mental, le langage et les capacités visuo-constructives. Chaque item étant côté 0 ou 1, le score au MMSE varie de 0 à 30, un score de 30 ne témoignant d'aucun déficit cognitif. Cette échelle a été administrée à tous les sujets inclus dans les cohortes à l'inclusion puis à chaque suivi.

- **Score au set test d'Isaacs**

  Le set test d'Isaacs est un test de fluidité verbale au cours duquel il est demandé au sujet de citer successivement le plus de mots possibles appartenant à quatre catégories sémantiques (couleurs, animaux, fruits, villes) (116). Le nombre de mots cités par le sujet est comptabilisé à 15, 30, 45 et 60 secondes. Seul le score à 15 secondes a été pris en compte. Ce test a été administré par l'enquêteur à l'inclusion et à chaque suivi dans chacune des cohortes.

- **Déficit cognitif**

  Il a été évalué à partir du score au MMSE. Initialement, un sujet présentant un score au MMSE inférieur à 26 était considéré comme présentant un déficit cognitif. Toutefois, de nombreuses études ont montré que le score au MMSE est dépendant de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation du sujet (117–121). A partir de ces constatations, plusieurs études ont porté sur la recherche de normes concernant le score au MMSE en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation dans différentes populations (122–126). Le niveau d'éducation étant le plus discriminant, nous avons ici tenu compte de ce seul critère pour établir un score en dessous duquel le sujet était considéré comme présentant un déficit cognitif. Les sujets n'ayant pas effectué de scolarité ou n'ayant pas validé de niveau primaire étaient considérés comme présentant un déficit cognitif lorsque leur score au MMSE était en dessous de 24. Les sujets ayant au moins validé le niveau primaire étaient, eux, considérés comme présentant un déficit cognitif lorsque leur score au MMSE était inférieur à 26.

- **Diagnostic de démence**

  Renseigné à l'inclusion puis à chaque suivi dans l'ensemble des cohortes de personnes âgées, il a été établi en plusieurs étapes : i) repérage des cas « suspects » par la psychologue de la cohorte concernée grâce aux tests neuro-cognitifs et à l'entretien, ii) confirmation diagnostique par une neurologue ou un

gériatre, iii) validation du cas de démence par un comité de validation. Le diagnostic de démence a été posé à partir des critères internationaux du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manuel of mental disorders – Fourth edition) qui précise qu'une démence est définie comme un déficit cognitif dans différents champs cognitifs avec un retentissement sur la vie sociale ou professionnelle (127). Bien que classées par type par les membres du corps médical ayant établi le diagnostic, tous les types de démences ont été ici considérés ensemble (vasculaire, Alzheimer, mixte, etc.).

3.4.1.6. Caractéristiques du cancer

Ces données sont issues des registres des cancers.

- **Stade avancé de cancer au diagnostic**

  Le stade au diagnostic a été considéré en trois catégories, à savoir stade avancé de cancer au diagnostic versus non versus inconnu.

- **Traitement**

  L'administration d'un traitement a également été considérée en trois classes à savoir oui versus non versus inconnu. Dans la modalité « oui », tous les traitements relatifs au cancer ont été considérés : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, traitement symptomatique, traitement palliatif, etc.

  Comme cette information a été recueillie par les registres des cancers, nous disposions également du type de traitement reçu. Une variable a alors été créé par type de traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, curiethérapie, hormonothérapie, immunothérapie, curage, irathérapie, ganglions sentinelles, radiofréquence, érythropoïétine, corticothérapie, traitement des métastases, symptomatique, palliatif, autre).

3.4.2. Facteurs extérieurs aux bases de données

Plusieurs facteurs extérieurs aux bases de données ont également été considérés. Il s'agit de données à l'échelle d'une commune au moment du diagnostic de cancer.

- **Résidence en milieu urbain ou rural**

  Elle a été déterminée à partir du code INSEE de la commune de résidence du patient au moment du diagnostic de cancer et de la classification INSEE des communes françaises.

- **Accessibilité Potentielle Localisée (APL)**,

  Développée par la DRESS, l'APL est un indicateur d'accessibilité aux médecins généralistes (128). Son calcul intègre l'offre et la demande de soins en prenant en compte l'activité des professionnels et la structure par âge de la population pouvant

recourir aux soins. Il est exprimé en nombre d'ETP de médecins généralistes pour 100 000 habitants. Compte tenu du fait que la Gironde est un département dans lequel l'APL est plutôt élevée (Annexe 7), l'indicateur n'a pas été considéré en fonction des classes utilisées par la DRESS mais considéré en quartiles et en deux modalités selon sa distribution dans notre population (Q1 vs Q2 Q3 Q4).

3.5. Analyses statistiques : variables et populations d'analyse

3.5.1. Variables considérées dans les analyses

Concernant les facteurs sociodémographiques et socioéconomiques, éléments de base de description d'une population, l'âge au diagnostic et le sexe ont été considérés dans toutes les analyses. La variable 'vit seul' a, elle, été préférée à la situation familiale dont l'utilisation dans les études a généralement pour vocation de faire état du support social au quotidien exercé par la présence d'un concubin. Les informations concernant le mode de vie et le logement ayant été utilisées pour construire la variable 'vit seul', elles n'ont pas été prises en compte dans les analyses. Bien que le niveau d'éducation, le revenu du foyer et la profession exercée au cours de la vie renvoient à des dimensions quelques peu différentes, ces trois variables étant corrélées, elles n'ont pas pu être incluses ensemble dans les modèles d'analyse. Le choix s'est porté principalement sur le niveau d'éducation ayant l'avantage d'être mesuré au niveau individuel, contrairement au revenu du foyer, et de pouvoir être regroupé en un nombre minimum de classes, ce qui était plus compliqué concernant la profession. Le revenu mensuel du foyer a toutefois été considéré dans quelques analyses secondaires. Enfin, l'institutionnalisation n'a été considérée qu'à des fins descriptives en raison d'un effectif très faible de sujets institutionnalisés.

Parmi les habitudes de vie, seul le statut tabagique a été considéré, la consommation d'alcool des sujets rapportant uniquement leur consommation de vin.

Compte tenu de la corrélation entre le nombre de médicaments pris quotidiennement et la santé subjective, le choix s'est porté sur le nombre de médicaments qui est une mesure objective. La santé subjective a, quant à elle, été parfois considérée en analyse secondaire. Autre donnée de santé, la symptomatologie dépressive a été prise en compte dans plusieurs analyses.

La dépendance hiérarchisée a été utilisée pour rendre compte de la dépendance des sujets. Elle a été préférée aux échelles de Rosow, Lawton et Katz car elle permet de rendre compte des résultats aux trois échelles en un seul indicateur et de prendre en compte le côté progressif de la dépendance. La perception de l'allocation personnalisée d'autonomie n'a pas été considérée notamment en raison de son grand nombre de données manquantes.

La neuro-cognition des sujets a été prise en considération par le déficit cognitif ou le diagnostic de démence.

Enfin, le stade de cancer au diagnostic et le traitement ont été pris en compte selon leur pertinence par rapport à l'objectif.

Le tableau 4, présenté ci-dessous, synthétise les variables incluses dans les modèles statistiques de départ réalisés pour chaque objectif de ce projet. Le choix de ces variables a été réalisé à partir de la littérature et des objectifs de chaque travail.

Tableau 4 : Variables incluses dans les modèles initiaux selon l'évènement d'intérêt, projet INCAPAC

Variable	Source[1]	Temps[2]	Evènement d'intérêt			
			Stade au diagnostic	Traitement	Déclin fonctionnel	Survie
Age au diagnostic de cancer	R	Diagnostic	X	X	X	X
Sexe du patient	R	Diagnostic	X	X	X	X
Niveau d'éducation	C	Inclusion	X	X	X	X
Profession principale	C	Inclusion				
Situation familiale	C	Visite				
Mode de vie	C	Visite				
Type de logement	C	Visite				
Vit seul	C	Visite	X	X	X	X
Revenu mensuel du foyer	C	Visite	X			X
Institutionnalisation	C	Visite				
Consommation de vin	C	Visite				
Statut tabagique	C	Visite	X		X	X
Santé subjective	C	Visite	X			X
Symptomatologie dépressive	C	Visite	X	X	X	X
Polymédication	C	Visite	X	X	X	X
Dépendance à la grosse mobilité	C	Visite				
Dépendance aux IADL	C	Visite				
Dépendance aux ADL	C	Visite				
Dépendance hiérarchisée	C	Visite	X	X		X
Restriction de la mobilité	C	Visite				
Allocation personnalisée d'autonomie	C	Visite				
Score au MMSE	C	Visite				
Score au set test d'Isaac	C	Visite				
Déficit cognitif	C	Visite			X	X
Diagnostic de démence	C	Visite	X	X	X	X
Résidence en milieu urbain	E	Diagnostic				
APL	E	Diagnostic	X	X	X	X
Stade avancé de cancer	R	Diagnostic		X	X	X
Traitement	R	Suivi			X	X

[1] *R : Registres des cancers, C : Cohortes de personnes âgées, E : Externes aux bases de données*
[2] *Diagnostic : Diagnostic de cancer, Inclusion : Inclusion dans la cohorte, Visite : Visite de suivi de la cohorte*

3.5.2. Populations d'analyse

Selon le type d'évènement d'intérêt et les conditions pratiques de réalisation, différents types d'analyses ont été réalisés afin de répondre aux objectifs. La figure ci-dessous (Figure 10) présente pour chaque objectif de ce travail le type d'analyse réalisé, le nombre de sujets inclus et exclus dans chacune des analyses ainsi que la page du manuscrit où trouver tous les détails relatifs à chaque objectif (introduction, méthodes, résultats, discussion).

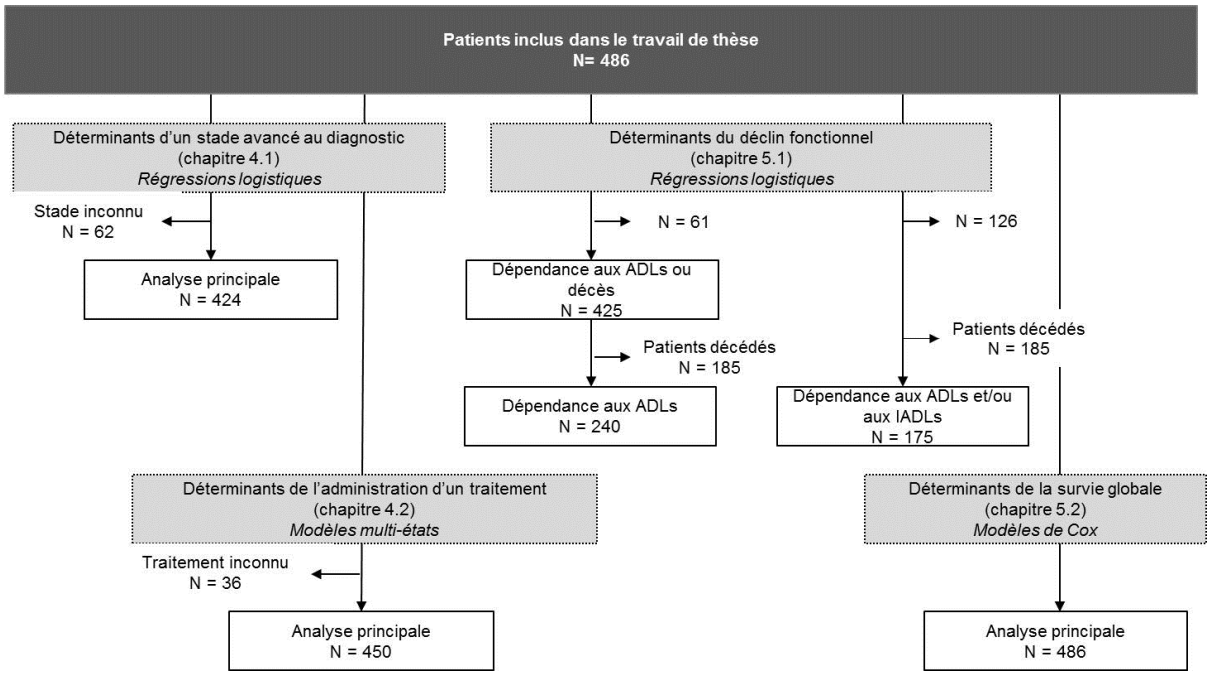


Figure 10 : Synthèse des différentes analyses réalisées et des sujets inclus dans chacune d'entre elles selon les objectifs, projet INCAPAC, 2005-2014

4. DETERMINANTS DE L'ACCES AUX SOINS

Dans ce chapitre sont présentés les résultats des analyses ayant pour objectifs d'identifier les déterminants de l'accès aux soins en termes de stade de cancer au diagnostic et de traitement.

4.1. Déterminants d'un stade avancé de cancer au diagnostic

4.1.1. Introduction

Le stade de cancer au diagnostic joue un rôle important dans la prise en charge mais également pour le pronostic des sujets atteints d'un cancer. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence une association entre le stade de cancer au diagnostic et le traitement reçu mais également son importance en tant que facteur pronostic. Par conséquent, identifier les causes des inégalités quant au stade de cancer au diagnostic revêt une importance particulière.

De nombreuses études se sont alors intéressées aux déterminants du stade de cancer au diagnostic. Parmi elles, plusieurs études rapportaient un diagnostic à un stade plus avancé chez les sujets âgés comparés aux sujets plus jeunes (30–32,129,130) mais peu d'entre elles portaient uniquement sur les personnes âgées. En effet, seules quelques études se sont intéressées aux déterminants du stade au diagnostic chez les sujets âgés atteints d'un cancer. Dans ces études, le statut marital était associé au stade au diagnostic ; les sujets non mariés ou veufs ayant une probabilité plus élevée d'être diagnostiqués à un stade avancé (65,67,68). Les résultats concernant l'âge et le niveau d'éducation étaient hétérogènes, rapportant dans certaines études un lien avec le stade de cancer au diagnostic et n'en rapportant pas dans d'autres (38,39,75). Le revenu était étudié dans une étude qui rapportait une association entre un revenu faible et un diagnostic de cancer à un stade avancé (67) Concernant l'accès aux soins, seule une étude rapportant des résultats sur le milieu de résidence ne mettait pas en évidence d'association entre le fait de vivre en milieu urbain et le stade au diagnostic de cancer (38). La présence de comorbidités était associée à un risque plus faible d'être diagnostiqué à un stade avancé dans une étude rapportant des résultats sur le sujet (38). Enfin, une étude s'intéressant à l'état fonctionnel des sujets mettait en évidence un lien entre le fait d'être dépendant à au moins une activité des ADLs et un stade avancé de cancer au diagnostic (39).

4.1.2. Méthodes

4.1.2.1. Evènement d'intérêt et facteurs étudiés

L'évènement d'intérêt était un stade avancé au diagnostic de cancer, comme défini dans la partie 3.3.1. Les sujets pour lesquels le stade de cancer au diagnostic était inconnu ont été exclus.

Plusieurs facteurs relatifs aux caractéristiques sociodémographiques et socioéconomiques, à l'accès aux soins, à l'état de santé et aux habitudes de vue ont été étudiés.

Les facteurs sociodémographiques considérés étaient l'âge au diagnostic, le sexe et le fait de vivre seul à la visite pré-diagnostic. Les facteurs socioéconomiques considérés étaient le niveau d'éducation et le revenu mensuel du foyer à la visite pré-diagnostic. L'APL a été considérée comme indicateur géographique d'accès aux soins. Concernant l'état de santé, ont été considérés la polymédication, la santé subjective, la symptomatologie dépressive, la dépendance et le diagnostic de démence à la visite pré-diagnostic. Enfin, le statut tabagique a également été pris en compte.

4.1.2.2. Analyses statistiques

Lors de l'étude des déterminants de santé, il est courant de prendre en compte des facteurs individuels, c'est-à-dire mesurés au niveau de l'individu, mais également d'autres facteurs, dits contextuels, mesurés à un niveau supérieur, par exemple la commune, le département ou encore l'établissement de soins. Les individus (niveau 1) sont donc regroupés au sein d'unités plus vastes (niveau 2), on parle alors de structure hiérarchique des données (131). Les méthodes d'analyse dites classiques ne tiennent pas compte de la structure complexe de la variabilité due à cette structure hiérarchique. A l'inverse, les modèles multiniveaux, modèles mixtes adaptés à l'analyse des données hiérarchisées, incluant des effets aléatoires aux différents niveaux de la hiérarchie tiennent compte de façon adéquate de la structure complexe des données lors de l'estimation des paramètres. En effet, lorsque les données sont hiérarchisées, l'hypothèse d'indépendance des données de niveau 1 peut alors être remise en question, des problèmes de corrélation des résidus au sein des groupes pouvant être suspectés. Par le fait, ne pas tenir compte de cette potentielle non-indépendance peut entrainer une estimation incorrecte des paramètres et de leurs écarts-types.

L'analyse des déterminants d'un stade avancé au diagnostic chez des personnes âgées atteintes d'un cancer a porté sur la prise en compte de facteurs individuels mais également contextuels comme l'APL, mesurée au niveau de la commune. Les données étaient donc structurées en deux niveaux ; l'individu et la commune de résidence. Des analyses multiniveaux ont alors été menées. Pour débuter, le « modèle vide », c'est-à-dire n'intégrant

aucune variable explicative, a été testé. Puis, des analyses univariées ont été menées à partir de modèles multiniveaux. La variance des effets aléatoires n'étant significative pour aucun des modèles et ne différant pas du modèle vide, aucune corrélation intra-groupe n'a été mise en évidence. Par conséquent, des modèles « classiques » ont été utilisés.

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir de modèles de régression logistique. Des analyses univariées ont été menées puis des analyses multivariées. Le choix des variables dans le modèle multivarié de départ a été réalisé à partir de la littérature puis les variables ont été sélectionnées à partir d'une procédure pas à pas descendante afin d'établir le modèle final. Pour chaque variable retirée du modèle, la confusion a été contrôlée par le calcul de la variation relative entre le modèle ajusté et le modèle brut (seuil 25%). Compte tenu de leur importance, l'âge au diagnostic et le sexe ont été conservés dans les modèles successifs quelle que soit leur significativité. Enfin, les interactions ont été testées dans le modèle final. Les analyses ont été réalisées sur cas complets.

Le niveau d'éducation et le revenu mensuel du foyer étant corrélés, de même que la polymédication et la santé subjective, l'analyse principale a pris en compte le niveau d'éducation, mesuré au niveau individuel, et la polymédication, proxy de l'état de santé du sujet. Le revenu mensuel du foyer et la santé subjective ont été pris en compte dans une analyse secondaire.

Lors de la présentation des données d'incidence et de mortalité des cancers au niveau national mais aussi international, les tumeurs de la peau (autres que les mélanomes) sont généralement exclues. Bien qu'elles représentent les néoplasies les plus fréquentes dans les populations à peau claire, elles sont rarement mortelles et leur enregistrement systématique et exhaustif constitue une tâche difficile (132,133). Leur enregistrement est rendu complexe par le nombre considérable de cas, mais aussi et surtout par la difficulté d'accès aux sources d'informations notamment du fait d'un traitement souvent mis en place en ambulatoire et par diverses spécialités médicales et d'un examen histologique qui n'est pas systématiquement réalisé (133). Les tumeurs de la peau (autres que les mélanomes) étant incluses dans la présente étude, une analyse de sensibilité a été réalisée sans ces tumeurs.

Comme expliqué dans la partie 3.3.1, il n'existe pas de stade pour toutes les hémopathies malignes, toutefois un stade leur a été attribué par deux experts dans le cadre du projet. Par conséquent, une analyse de sensibilité a également été réalisée sans les hémopathies malignes.

Toutes les analyses ont été ajustées sur la cohorte.

L'adéquation des modèles finaux a été évaluée à partir du test de Hosmer et Lemeshow (134).

Les analyses ont été réalisées à partir du logiciel SAS® version 9.3.

4.1.3. Résultats

4.1.3.1. Description de la population

La population d'étude était composée de 486 sujets (Figure 11). Parmi eux, 124 sujets (25,5%) ont été diagnostiqués à un stade avancé de cancer et le stade de cancer était inconnu pour 62 sujets (12,8 %). Après exclusion des sujets pour lesquels le stade de cancer était inconnu, 424 sujets ont été inclus dans l'analyse.

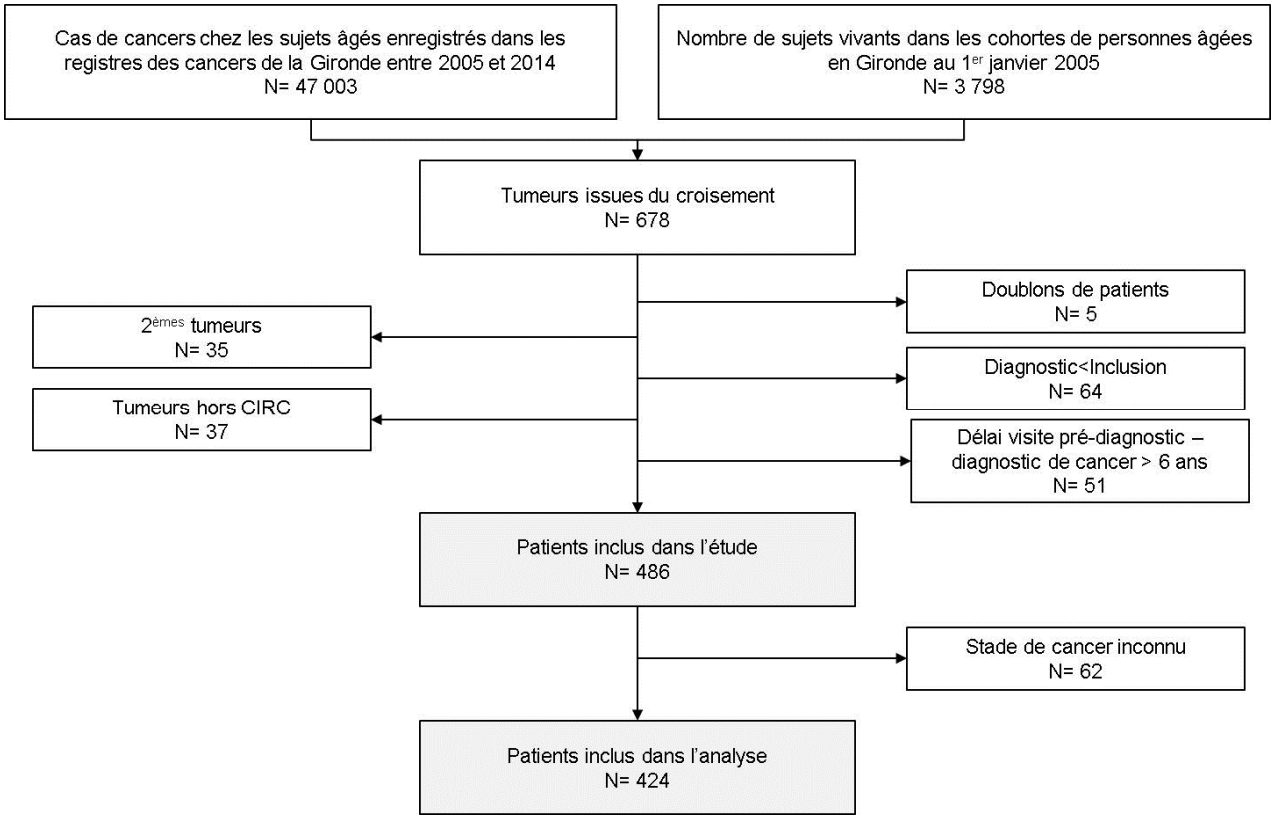


Figure 11 : Etude des déterminants d'un stade avancé au diagnostic de cancer chez des sujets âgés, flow-chart, projet INCAPAC

Les sujets dont le stade au diagnostic était inconnu étaient davantage des hommes (p=0,0356), avec un niveau d'éducation primaire ou inférieur (p=0,0155) et un revenu mensuel du foyer inférieur à 1 500€ (p=0,0223) (Tableau 5). Ces sujets était également davantage en dépendance modérée ou lourde à la visite pré-diagnostic (p=0,0019) et présentaient plus de tumeurs du foie (p=0,0107) ou de mésothéliomes de la plèvre (p<0,0001) (Annexe 9).

Parmi les sujets inclus dans l'analyse, l'âge médian au diagnostic était de 83,0 ans (min=67,7 Q1=78,6 Q3=87,3 max=98,9). Plus de la moitié des sujets était des hommes et avait un niveau d'éducation plus élevé que le niveau primaire (Tableau 5). A la visite pré-diagnostic, la majorité des sujets ne vivait pas seul et n'était pas institutionnalisée. Plus de la moitié d'entre eux avait un revenu mensuel du foyer supérieur ou égal à 1 500€, se

considérait en très bonne ou bonne santé, prenait six médicaments ou moins par jour. Enfin, la majorité ne présentait pas de symptomatologie dépressive, de dépendance ou une dépendance légère et ne présentait pas de démence. Au moment du diagnostic de cancer, près des trois quarts des sujets vivaient en milieu urbain. Les localisations principales de cancer étaient le colon-rectum, la peau (autre qu'un mélanome), les hémopathies malignes et la prostate (Annexe 9).

Tableau 5 : Caractéristiques des sujets inclus dans l'étude selon la connaissance du statut du stade de cancer au diagnostic, projet INCAPAC (n=486)

	Stade connu (n=424)		Stade inconnu (n=62)		p-value
	Effectif	(%)	Effectif	(%)	
Caractéristiques démographiques et socio-économiques					
Age au diagnostic de cancer					0,0564
[65-80[	131	(30,9)	10	(16,1)	
[80-85[	132	(31,1)	24	(38,7)	
85 ans et plus	161	(38,0)	28	(45,2)	
Sexe					0,0356
Masculin	227	(53,5)	42	(67,7)	
Féminin	197	(46,5)	20	(32,3)	
Niveau d'éducation					0,0155
Niveau primaire ou inférieur	197	(46,5)	39	(62,9)	
Supérieur au niveau primaire	227	(53,5)	23	(37,1)	
Vit seul *(visite pré-diagnostic)*					0,4248
Non	258	(60,9)	41	(66,1)	
Oui	166	(39,1)	21	(33,9)	
Revenu mensuel du foyer *(visite pré-diagnostic)*					0,0223
Inférieur à 1 500€	166	(39,2)	32	(51,6)	
Supérieur ou égal à 1 500€	227	(53,5)	22	(35,5)	
Inconnu	31	(7,3)	8	(12,9)	
Institutionnalisation					0,4219
Oui	12	(2,8)	3	(4,8)	
Non	412	(97,2)	59	(95,2)	
Santé					
Santé subjective *(visite pré-diagnostic) (n=414)*					0,7754
Très bonne, bonne	213	(51,4)	31	(53,4)	
Moyenne, mauvaise, très mauvaise	201	(48,6)	27	(46,6)	
Polymédication *(visite pré-diagnostic) (n=421)*					0,8159
≤6	251	(59,6)	36	(58,1)	
>6	170	(40,4)	26	(41,9)	
Symptomatologie dépressive *(visite pré-diagnostic)*					0,0784
Non	346	(81,6)	44	(71,0)	
Oui	40	(9,4)	7	(11,3)	
Manquante	38	(9,0)	11	(17,7)	
Dépendance					
Dépendance hiérarchisée *(visite pré-diagnostic) (n=403)*					0,0019
Autonomie ou dépendance légère	285	(70,7)	31	(50,8)	
Dépendance modérée ou lourde	118	(29,3)	30	(40,2)	
Neuro-cognition					
Diagnostic de démence *(visite pré-diagnostic) (n=423)*					0,1717
Non	373	(88,2)	50	(82,0)	
Oui	50	(11,8)	11	(18,0)	
Caractéristiques géographiques d'accès aux soins					
Résidence en milieu urbain					0,8182
Oui	327	(77,1)	47	(75,8)	
Non	97	(22,9)	15	(24,2)	
APL					0,5486
[0-79,5]	118	(27,8)	15	(24,2)	
> 79,5	306	(72,2)	47	(75,8)	

Les sujets diagnostiqués à un stade avancé de cancer étaient statistiquement différents des sujets diagnostiqués à un stade non avancé sur la localisation tumorale uniquement (Tableau 6). En effet, ces sujets étaient moins diagnostiqués pour un cancer de la peau (autre qu'un mélanome) ($p<0,0001$), de la prostate ($p=0,0267$), du sein (0,0063) ou de l'utérus ($p=0,0147$). A l'inverse, ils étaient davantage diagnostiqués pour une hémopathie maligne ($p<0,0001$), un cancer du poumon ($p=0,0015$) ou pour un cancer dont le site primitif était inconnu ($p=0,0003$) (Annexe 10).

Tableau 6 : Caractéristiques des sujets inclus dans l'analyse des déterminants d'un stade avancé au diagnostic selon le stade de cancer au diagnostic, projet INCAPAC (n=424)

	Stade avancé de cancer				p-value
	Non (n=300)		Oui (n=124)		
	Effectif	(%)	Effectif	(%)	
Caractéristiques démographiques et socio-économiques					
Age au diagnostic de cancer					0,3144
[65-80[	97	(32,3)	34	(27,4)	
[80-85[	87	(29,0)	45	(36,3)	
85 ans et plus	116	(38,7)	45	(36,3)	
Sexe					0,6094
Masculin	163	(54,3)	64	(51,6)	
Féminin	137	(45,7)	60	(48,4)	
Niveau d'éducation					0,0726
Niveau primaire ou inférieur	131	(43,7)	66	(53,2)	
Supérieur au niveau primaire	169	(56,3)	58	(46,8)	
Vit seul *(visite pré-diagnostic)*					0,1581
Non	189	(63,0)	69	(55,6)	
Oui	111	(37,0)	55	(44,4)	
Revenu mensuel du foyer *(visite pré-diagnostic)*					0,0807
Inférieur à 1 500€	108	(36,0)	58	(46,8)	
Supérieur ou égal à 1 500€	171	(57,0)	56	(45,2)	
Inconnu	21	(7,0)	10	(8,0)	
Institutionnalisation					1,0000
Oui	291	(97,0)	121	(97,6)	
Non	9	(3,0)	3	(2,4)	
Santé					
Santé subjective *(visite pré-diagnostic) (n=414)*					0,3031
Très bonne, bonne	154	(53,1)	59	(47,6)	
Moyenne, mauvaise, très mauvaise	136	(46,9)	65	(52,4)	
Polymédication *(visite pré-diagnostic) (n=421)*					0,7710
≤6	179	(60,1)	72	(58,5)	
>6	119	(39,9)	51	(41,5)	
Symptomatologie dépressive *(visite pré-diagnostic)*					0,7016
Non	247	(82,3)	99	(79,8)	
Oui	26	(8,7)	14	(11,3)	
Manquante	27	(9,0)	11	(8,9)	
Dépendance					
Dépendance hiérarchisée *(visite pré-diagnostic) (n=403)*					0,9701
Autonomie ou dépendance légère	201	(70,8)	84	(70,6)	
Dépendance modérée ou lourde	83	(29,2)	35	(29,4))	
Neuro-cognition					
Diagnostic de démence *(visite pré-diagnostic) (n=423)*					0,9097
Non	264	(88,3)	109	(87,9)	
Oui	35	(11,7)	15	(12,1)	
Caractéristiques géographiques d'accès aux soins					
Résidence en milieu urbain					0,5035
Oui	234	(78,0)	93	(75,0)	
Non	66	(22,0)	31	(25,0)	
APL					0,7192
[0-79,5]	85	(28,3)	33	(26,6)	
> 79,5	215	(71,7)	91	(73,4)	

4.1.3.2. Analyses multivariées

Lors de l'analyse principale, aucune variable n'était significativement associée à un stade avancé de cancer au diagnostic (Tableau 7). Le niveau d'éducation était néanmoins proche de la significativité (OR=0,65 IC 95%=0,40-1,04), les sujets au niveau d'éducation supérieur au niveau primaire ayant une probabilité plus faible d'être diagnostiqué à un stade avancé.

Lors de l'analyse secondaire, aucune variable n'était significativement associée à un stade avancé de cancer au diagnostic (Tableau 8). Bien que le revenu mensuel du foyer à la visite pré-diagnostic ne soit pas significatif dans son ensemble (p=0,0947), les sujets ayant un revenu mensuel du foyer supérieur ou égal à 1 500€ avaient une probabilité significativement plus faible d'être diagnostiqué à un stade avancé (OR=0,60 IC 95%=0,38-0,96).

Après exclusion des tumeurs de la peau (autres que mélanomes) (n=361), en analyse principale, l'âge restait non significatif dans son ensemble (p=0,1034) mais les sujets de 80-85 ans au diagnostic avaient un risque significativement plus élevé d'être diagnostiqué à un stade avancé (OR=1,82 IC 95%=1,04-3,20) (Annexe 11.A). Le niveau d'éducation restait, lui, proche de la significativité (OR=0,62 IC 95%=0,38-1,02). En analyse secondaire, l'âge restait également non significatif dans son ensemble (p=0,0944) mais les sujets de 80-85 ans au diagnostic avaient également un risque significativement plus élevé d'être diagnostiqué à un stade avancé (OR=1,86 IC 95%=1,06-3,26) (Annexe 11.B). Le revenu mensuel du foyer à la visite pré-diagnostic restait non significatif dans son ensemble (p=0,0947). Les sujets ayant un revenu mensuel du foyer supérieur ou égal à 1 500€ n'avaient plus une probabilité significativement plus faible d'être diagnostiqué à un stade avancé même si le risque était proche de la significativité (OR=0,62 IC 95%=0,38-1,01).

Après exclusion des hémopathies malignes (n=367), en analyse principale, le niveau d'éducation restait proche de la significativité (OR=0,60 IC 95%=0,36-1,03) (Annexe 12.A). En analyse secondaire, aucune variable n'était associée au stade de cancer au diagnostic (Annexe 11.B).

Tableau 7 : Déterminants d'un stade avancé au diagnostic chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse principale, modèle de régression logistique, projet INCAPAC (n=424)

	N	OR*	IC à 95%	p-value
Age au diagnostic de cancer				0,3209
[65-80[	131	1	-	
[80-85[	132	1,47	[0,85-2,53]	
85 ans et plus	161	1,12	[0,63-1,98]	
Sexe				0,6306
Masculin	227	1	-	
Féminin	197	1,08	[0,70-1,68]	
Niveau d'éducation				0,0671
Niveau primaire ou inférieur	197	1	-	
Supérieur au niveau primaire	227	0,65	[0,40-1,04]	

** Analyses ajustées sur la cohorte*

Tableau 8 : Déterminants d'un stade avancé au diagnostic chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse secondaire, modèle de régression logistique, projet INCAPAC (n=424)

	N	OR*	IC à 95%	p-value
Age au diagnostic de cancer				0,3107
[65-80[	131	1	-	
[80-85[	132	1,49	[0,87-2,57]	
85 ans et plus	161	1,12	[0,63-1,98]	
Sexe				0,9271
Masculin	227	1	-	
Féminin	197	0,98	[0,62-1,54]	
Revenu mensuel du foyer (visite pré-diagnostic)				0,0947
Inférieur à 1 500€	166	1	-	
Supérieur ou égal à 1 500€	227	0,60	[0,38-0,96]	
Inconnu	31	0,95	[0,41-2,22]	

** Analyses ajustées sur la cohorte*

4.1.4. Discussion

En analyse principale, aucune variable n'était associée au stade de cancer au diagnostic mais le niveau d'éducation était proche de la significativité. En analyse secondaire, les sujets ayant un revenu mensuel du foyer à la visite pré-diagnostic supérieur ou égal à 1 500€ avaient un risque significativement plus faible d'être diagnostiqué à un stade avancé de cancer. Les analyses de sensibilité rapportaient pour le niveau d'éducation des résultats similaires qu'en analyse principale. Les résultats concernant le revenu mensuel du foyer étaient, eux, différents selon l'analyse de sensibilité. Enfin, lors de l'exclusion des tumeurs de la peau, les sujets âgés de 80 à 84 ans avaient un risque significativement plus élevé d'être diagnostiqué à un stade avancé.

Dans notre étude, 25% des sujets ont été diagnostiqués à un stade avancé. Cette proportion est difficilement comparable à d'autres études qui traitent principalement d'une localisation. De plus, dans le cas des tumeurs solides (hors tumeurs du système nerveux central), nous avons défini comme étant diagnostiquées à un stade avancé les tumeurs présentant des métastases, définition qui n'est pas toujours utilisée dans la littérature. En effet, dans certaines études et selon les localisations, sont considérées comme présentant un stade avancé les tumeurs étendues à un niveau régional ou distant (67,135). Dans une étude portant sur le cancer du sein et le cancer colorectal, les auteurs rapportaient des proportions allant de 7% (sein) à 20% (côlon) de tumeurs diagnostiquées à un stade métastatique (75).

Cette étude ne permet pas de mettre en évidence de facteurs associés à un stade avancé de cancer au diagnostic. Contrairement aux autres travaux sur le sujet, le fait de vivre seul, considéré dans les études par le statut marital, n'a pas été identifié comme étant associé au stade de cancer au diagnostic. Etre diagnostiqué à un stade moins avancé chez les sujets ayant un niveau d'éducation supérieur au niveau primaire a tout de même pu être mis en évidence. Les résultats concernant le revenu mensuel du foyer n'ayant pas été confirmé lors des analyses de sensibilité ne permettent pas de conclure sur le sujet.

Une analyse par localisation pourrait être nécessaire pour ce type d'objectif. Toutefois, nos effectifs ne permettaient pas de réaliser des analyses de sous-groupes. De plus, ce type d'analyses nécessiterait la disponibilité du stade détaillé pour toutes les tumeurs ce qui n'est pas le cas dans les bases des registres généraux des cancers (136).

La considération d'autres variables telles que la participation au dépistage ou encore le mode de découverte du cancer auraient pu être intéressante. Nous disposions du mode découverte pour le registre des hémopathies malignes et le registre général mais cette information n'étant pas exhaustive (grand nombre de données manquantes), nous avons choisi de ne pas l'utiliser.

4.2. Déterminants de l'administration d'un traitement

4.2.1. Introduction

Suite au diagnostic de cancer et à l'étude de l'étendue de la maladie réalisée notamment à partir du bilan d'extension, le traitement constitue une des premières étapes de la prise en charge. De façon générale, la décision de mise en traitement dépend du type de cancer, de son stade mais également de l'état général du patient et de l'appréciation du clinicien. Chez les sujets âgés, la présence de comorbidités peut par exemple jouer un rôle dans cette décision. La question se pose toutefois de savoir si d'autres facteurs, relatifs au patient, à son environnement ou à son état de santé, par exemple, interviennent dans le fait que celui-ci reçoive ou non un traitement.

De nombreuses études ont mis en évidence des disparités de prise en charge (administration d'un traitement, délai d'initiation du traitement…) chez les sujets âgés atteints d'un cancer en fonction de l'âge (40,42–45), du sexe (42,47,59,61), du statut socio-économique (46,69–71,81), du lieu de résidence (69) ou encore de la présence de comorbidités (43,46,47,50,62,71). Plusieurs travaux ont également rapporté un lien entre le stade de cancer au diagnostic et la prise en charge ; les sujets diagnostiqués à un stade avancé de cancer ayant une probabilité plus faible de recevoir un traitement (chirurgie, chimiothérapie adjuvante…) et présentant un délai significativement plus long entre le diagnostic et la mise en traitement (43,47,50,69). Enfin, d'autres études ont mis en avant un lien entre certains syndromes gériatriques tels que la démence et l'administration d'un traitement chez les sujets âgés atteints d'un cancer. Parmi elles, deux études, l'une portant sur des sujets âgés atteints d'un cancer du côlon et l'autre sur des femmes atteintes d'un cancer du sein, ont mis en évidence une probabilité plus faible de recevoir un traitement chez les sujets déments (94,96). Des travaux rapportaient également une probabilité plus faible de recevoir une chirurgie ou une chimiothérapie chez les sujets (93,94,96). Enfin, une étude chez des sujets âgés de 80 ans et plus atteints d'un cancer du côlon mettait en évidence une association entre le fait d'être dément et le fait de ne pas recevoir de chirurgie (59). Cette même étude rapportait également une probabilité plus faible de recevoir une chirurgie chez les sujets en chaise roulante et chez les sujets fragiles.

4.2.2. Méthodes

4.2.2.1. Evènements d'intérêt et facteurs étudiés

Le premier évènement étudié était l'administration d'un traitement, quel que soit ce traitement (curatif, palliatif, symptomatique). Les sujets pour lesquels le statut vis-à-vis du traitement était inconnu ont été exclus. Le second évènement étudié était le décès toute

cause. Dans un premier temps, les patients pour lesquels aucun décès n'avait été enregistré ont été censurés à la date de dernières nouvelles recueillie par le registre des cancers dans lequel ils étaient enregistrés. Dans un second temps, et suite à une mise à jour RNIPP finalisée en septembre 2017, les sujets pour lesquels aucun décès n'avait été enregistré ont été censurés à la date du 31 juillet 2017.
Les facteurs étudiés étaient l'âge au diagnostic, le sexe, le fait de vivre seul à la visite pré-diagnostic, le niveau d'éducation, l'APL au moment du diagnostic, la polymédication, la dépendance et le diagnostic de démence à la visite pré-diagnostic, et le stade de cancer au diagnostic.

4.2.2.2. Analyses statistiques

Afin de prendre en compte le risque compétitif de décès dans l'étude des déterminants de l'administration d'un traitement, l'analyse principale a été réalisée à partir de modèles multi-état non paramétriques composés de trois états : 0) cancer, 1) traitement, 2) décès toute cause (Figure 12).

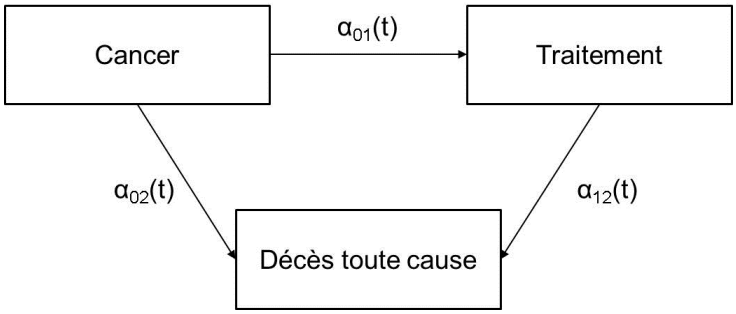


Figure 12 : Modèle multi-état où α_{01}, α_{12} et α_{02} sont les fonctions d'intensité, projet INCAPAC

Tous les sujets débutaient à l'état 0 pour éventuellement terminer à l'état 2 en passant ou non par l'état 1. Pour chaque transition a été évalué l'impact de chaque facteur sur celle-ci permettant donc d'obtenir pour chaque facteur étudié le risque de recevoir un traitement (transition 0-1), le risque de décéder chez les sujets ayant reçu un traitement (transition 1-2) et le risque de décéder chez les sujets n'ayant pas reçu de traitement (transition 0-2).
Le choix des variables dans le modèle multivarié de départ a été réalisé à partir de la littérature puis les variables ont été sélectionnées à partir d'une procédure pas à pas descendante afin d'établir le modèle final. Pour chaque variable retirée du modèle, la confusion a été contrôlée par le calcul de la variation relative entre le modèle ajusté et le modèle brut. Compte tenu de leur constance dans la littérature, l'âge au diagnostic, le sexe et le stade de cancer au diagnostic ont été conservés dans les modèles successifs quelle que soit leur significativité.

Une analyse secondaire a été réalisée à partir de la méthode des pseudo-valeurs (137), méthode permettant d'estimer la probabilité de faire un évènement en tenant compte de la présence de risques compétitifs, le décès dans notre cas. Cette méthode a été utilisée afin d'étudier les déterminants de l'administration d'un traitement pendant les six premiers mois, la première année et les deux ans suivant le diagnostic de cancer. Dans ce but, seuls les résultats de la transition 0-1 ont été présentés. De même, cette méthode a été uniquement appliquée sur les variables du modèle final de l'analyse multi-état.

Les analyses ont été réalisées sur cas complets et ont toutes été ajustées sur la cohorte.

Plusieurs patients ayant un délai nul entre la date de diagnostic de cancer et la date de mise en traitement et afin de pouvoir inclure ces patients dans l'analyse, ce délai a été modifié à 1 jour puis une analyse de sensibilité a été réalisée sans ces patients.

Les études sur les patients atteints d'un cancer n'incluant généralement pas les tumeurs de la peau (autres que les mélanomes), une analyse de sensibilité a également été réalisée sans ces tumeurs.

Les résultats des analyses réalisées avant la mise à jour RNIPP étant présentés dans la publication jointe à ce chapitre, seuls les résultats des analyses réalisées à la suite de la mise à jour RNIPP ont été présentés ici.

Les analyses ont été réalisées à partir du logiciel SAS version 9.3 et des packages Mstate et Pseudo du logiciel R (138–140).

4.2.3. Résultats

4.2.3.1. Caractéristiques des patients inclus

Suite à l'exclusion des patients ayant un statut inconnu vis-à-vis du traitement (n=36), 450 patients ont été inclus dans l'analyse. Les patients dont le statut vis-à-vis du traitement était inconnu étaient significativement différents des patients dont le statut vis-à-vis du traitement était connu sur le stade au diagnostic et la localisation de la tumeur (Annexe 13). En effet, les patients au traitement inconnu avaient davantage été diagnostiqués à un stade inconnu et présentaient plus fréquemment un cancer de la peau (autre qu'un mélanome), un cancer de la prostate ou un cancer du foie.

Les patients inclus dans l'analyse avaient un âge médian au diagnostic de 83,2 ans (min=67,8, Q1=78,9, Q3=87,3, max=98,9). Plus de la moitié d'entre eux étaient de sexe masculin et avaient un niveau d'éducation plus élevé que le niveau primaire (Tableau 9). A la visite pré-diagnostic, la majorité d'entre eux ne vivait pas seule, prenait six médicaments ou moins par jour, ne présentait pas de dépendance ou une dépendance légère et ne présentait pas de démence. Près d'un quart des patients avait été diagnostiqué à un stade avancé. Les

cancers les plus fréquents étaient le cancer colorectal, le cancer de la peau (autre qu'un mélanome) et les hémopathies malignes.

Après le diagnostic de cancer, 372 patients (83%) ont reçu un traitement. Parmi eux, le délai médian entre le diagnostic de cancer et la mise en traitement était de 10 jours, ce délai allant de 1 à 906 jours (Q1=1, Q3=41). Les patients ayant initialement un délai nul entre le diagnostic de cancer et la mise sous traitement étaient significativement différents des autres patients traités sur le stade au diagnostic et la localisation de la tumeur (Annexe 14). Les patients ayant un délai nul étaient davantage diagnostiqués à un stade inconnu et présentaient plus fréquemment un cancer de la peau (autre que mélanome) ou un cancer de la vessie.

Tableau 9 : Caractéristiques des sujets inclus dans l'analyse des déterminants de l'administration d'un traitement, projet INCAPAC (n=450)

	N	(%)
Age au diagnostic de cancer (années)		
65-79	130	(28,9)
80-84	148	(32,9)
85+	172	(38,2)
Sexe		
Masculin	246	(54,7)
Féminin	204	(45,3)
Niveau d'éducation		
Niveau primaire ou inférieur	214	(47,6)
Supérieur au niveau primaire	236	(52,4)
Vit seul (visite pré-diagnostic)		
Non	275	(61,1)
Oui	175	(38,9)
Polymédication (visite pré-diagnostic)		
≤ 6	269	(59,8)
> 6	178	(39,6)
Inconnu	3	(0,6)
Dépendance hiérarchisée (visite pré-diagnostic)		
Autonomie ou dépendance légère	296	(65,7)
Dépendance modérée ou lourde	133	(29,6)
Inconnu	21	(4,7)
Diagnostic de démence (visite pré-diagnostic)		
Non	391	(86,9)
Oui	57	(12,7)
Inconnu	2	(0,4)
Accessibilité Potentielle Localisée au diagnostic		
≤ 79.5	119	(26,4)
> 79.5	331	(73,6)
Stade avancé de cancer au diagnostic		
Non	283	(62,9)
Oui	117	(26,0)
Inconnu	50	(11,1)
Localisation		
Colon-rectum	77	(17,1)
Peau (autre que mélanome)	60	(13,3)
Hémopathie maligne	59	(13,1)
Prostate	49	(10,9)
Sein	35	(7,8)
Autre	170	(37,8)

4.2.3.2. Analyse principale

Le délai moyen de suivi après le diagnostic de cancer était de 2,3 ans (Q2=0,5, Q3=5,0). Un an après le diagnostic de cancer, la probabilité d'être en vie sans avoir reçu de traitement (état 0) était de 13,1%, la probabilité d'être en vie et d'avoir reçu un traitement (état 1) était de 53,7% et la probabilité d'être décédé en ayant ou non reçu un traitement était de 33,2% (Figure 13). Quatre ans après le diagnostic de cancer, ces probabilités étaient, respectivement, de 6,7%, 36,4% et 56,8%.

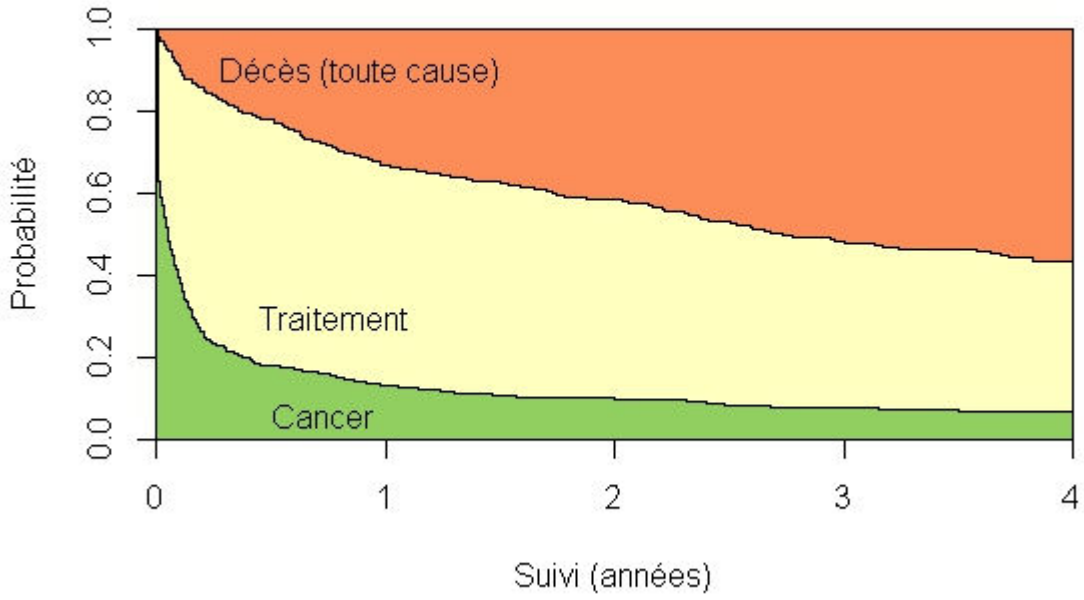


Figure 13 : Probabilités empilées d'être à un état donné à chaque temps de suivi estimées à partir de la méthode de Aalen-Johansen, projet INCAPAC (n=450)

Dans le modèle final, aucune variable n'était associée à l'administration d'un traitement (Tableau 10). Concernant le décès toute cause, chez les sujets non traités, ceux diagnostiqués à un stade avancé (HR=8,22 IC 95%=4,27-15,81) et ceux présentant une démence diagnostiquée à la visite pré-diagnostic de cancer (HR=2,97 95% IC=1,38-6,41) avaient un risque de décès significativement plus élevé. Chez les sujets traités, un âge avancé (HR=1,96 IC 95%=1,34-2,88), un stade avancé de cancer au diagnostic (HR=4,65 IC 95%=3,33-6,50), la prise de plus de six médicaments par jour (HR=1,59 IC 95%=1,18-2,14) et la présence d'une dépendance modérée ou lourde à la visite pré-diagnostic (HR=1,89 IC 95%=1,36-2,61) étaient associés à un risque plus élevé de décès. A l'inverse, être une femme (HR=0,55 IC 95%=0,40-0,75) était associé à une risque de décès significativement moins élevé.

Tableau 10 : Déterminants de l'administration d'un traitement et du décès toute cause chez des sujets âgés atteints d'un cancer, modèle multi-état, projet INCAPAC (n=425)

	Administration d'un traitement			Mortalité toute cause chez les sujets non traités			Mortalité toute cause chez les sujets traités		
	HR*	**IC à 95%**	**p-value**	**HR***	**IC à 95%**	**p-value**	**HR***	**IC à 95%**	**p-value**
Age au diagnostic de cancer			0,5585			0,3316			**<0,0001**
65-79	1,00	-		1,00	-		1,00	-	
80-84	0,88	[0,66-1,16]		0,70	[0,32-1,56]		0,91	[0,62-1,33]	
85+	0,87	[0,65-1,15]		1,14	[0,50-2,60]		1,96	[1,34-2,88]	
Sexe			0,8579			0,7453			**0,0002**
Masculin	1,00	-		1,00	-		1,00	-	
Féminin	0,98	[0,79-1,22]		0,91	[0,52-1,59]		0,55	[0,40-0,75]	
Stade avancé de cancer au diagnostic			0,4914			**<0,0001**			**<0,0001**
Non	1,00	-		1,00	-		1,00	-	
Oui	0,86	[0,66-1,12]		8,22	[4,27-15,81]		4,65	[3,33-6,50]	
Inconnu	0,89	[0,61-1,29]		5,97	[2,77-12,87]		2,34	[1,50-3,63]	
Nombre de médicaments pris +/- quotidiennement									**0,0024**
≤6							1,00	-	
>6							1,59	[1,18-2,14]	
Dépendance hiérarchisée						0,2949			**0,0001**
Autonomie ou dépendance légère				1,00	-		1,00	-	
Dépendance modérée ou lourde				1,47	[0,72-3,02]		1,89	[1,36-2,61]	
Diagnostic de démence			0,0834			**0,0055**			
Non	1,00	-		1,00	-				
Oui	0,72	[0,50-1,04]		2,97	[1,38-6,41]				

** Analyses ajustées sur la cohorte*

4.2.3.3. Analyse secondaire

Dans l'analyse secondaire réalisée à partir de la méthode des pseudo-valeurs, un stade avancé au diagnostic et un diagnostic de démence étaient associés à une probabilité plus faible de recevoir un traitement durant les six premiers mois, la première année et les deux ans suivant le diagnostic de cancer (Tableau 11). Par rapport à un sujet diagnostiqué à un stade non avancé, un sujet diagnostiqué à un stade avancé avait une probabilité significativement diminuée de 13% pendant les six premiers mois, 12% durant la première année et 14% dans les deux ans après le diagnostic de cancer de recevoir un traitement. Chez les sujets déments les probabilités de recevoir un traitement étaient diminuées respectivement de 22%, 17% et 18%.

4.2.3.4. Analyses de sensibilité

Après exclusion des sujets ayant un délai nul entre le diagnostic de cancer et la mise sous traitement (n=300), les résultats de l'analyse principale restaient similaires (Annexe 15).
Des résultats similaires ont également été retrouvés après exclusion des tumeurs de la peau (autres que des mélanomes) (n=390) (Annexe 16).

Tableau 11 : Déterminants de l'administration d'un traitement à 6 mois, 1 an et 2 ans après le diagnostic de cancer chez des sujets âgés, méthode des pseudo-valeurs, projet INCAPAC (n=425)

	0-6 mois			0-1 an			0-2 ans		
	Estimation*	**Ecart-type**	**p-value**	**Estimation***	**Ecart-type**	**p-value**	**Estimation***	**Ecart-type**	**p-value**
Age au diagnostic de cancer			0,2200			0,1900			0,2000
65-79	Ref	-		Ref	-		Ref	-	
80-84	-0,06	0,05		-0,06	0,05		-0,04	0,05	
85+	-0,10	0,06		-0,09	0,06		-0,10	0,05	
Sexe			0,9727			0,6670			0,6608
Masculin	Ref	-		Ref	-		Ref	-	
Féminin	-0,00	0,04		-0,02	0,04		-0,02	0,04	
Stade avancé de cancer au diagnostic			**0,0190**			**0,0300**			**0,0034**
Non	Ref	-		Ref	-		Ref	-	
Oui	-0,13	0,05		-0,12	0,05		-0,14	0,05	
Inconnu	-0,11	0,07		-0,12	0,07		-0,16	0,07	
Diagnostic de démence (visite pré-diagnostic)			**0,0020**			**0,0140**			**0,0109**
Non	Ref	-		Ref	-		Ref	-	
Oui	-0,22	0,07		-0,17	0,07		-0,18	0,07	

** Analyses ajustées sur la cohorte*

4.2.4. Discussion

L'analyse principale, présentant les risques instantanés de recevoir un traitement, réalisée à partir de modèles multi-état n'a pas permis d'identifier de facteurs associés à l'administration d'un traitement bien que le risque chez les sujets déments soit proche de la significativité (HR=0,72 IC 95%=0,50-1,04). L'analyse secondaire réalisée à partir de la méthode des pseudo-valeurs a, elle, permis d'identifier le stade avancé de cancer au diagnostic et le diagnostic de démence comme étant associés à une probabilité plus faible de recevoir un traitement à six mois, un an et deux ans.

Bien qu'il ne soit pas significatif en analyse principale, le diagnostic de démence est associé à une probabilité plus faible de recevoir un traitement. Ce résultat se situe dans la même lignée que les résultats de plusieurs études sur le sujet (94,96) et s'explique par plusieurs raisons propres au sujet ou à son médecin. Premièrement, les sujets déments font face à des problèmes de communication qui peuvent conduire à des difficultés pour leur orientation dans le système de soins mais également pour la communication avec leur médecin traitant (141). En effet, la présence d'une démence peut rendre difficile la compréhension du diagnostic et des étapes de prise en charge par le patient, de même qu'il peut éprouver des difficultés à exprimer à son médecin ses symptômes ou ses problèmes. Deuxièmement, la présence d'une démence peut limiter les recommandations de traitement par les cliniciens en raison d'une observance limitée à cause de la présence de problèmes cognitifs, de la survenue d'effets secondaires liés à la double administration de traitements pour la démence et pour le cancer mais également en raison du faible pronostic chez les sujets déments (141–143). Toutefois, l'impact d'un diagnostic de démence sur la prise en charge des sujets âgés atteints d'un cancer reste peu étudié. L'analyse principale n'a pas permis d'identifier d'autres facteurs tels que l'âge, la présence de comorbidités ou le stade de cancer au diagnostic comme étant associé à l'administration d'un traitement, facteurs pourtant identifiés dans la littérature (40,42–47,50,62,71). La prise en compte du risque compétitif de décès dans notre étude peut expliquer ces résultats différents. Le stade de cancer était toutefois associé à une probabilité plus faible de recevoir un traitement dans l'analyse secondaire utilisant la méthode des pseudo-valeurs.

Les résultats concernant la mortalité mettaient en évidence une association entre un stade avancé au diagnostic et la polymédication avec un risque de décès plus élevé. Ces résultats sont en accord avec les résultats d'autres études (49,51,79). La présence d'une dépendance modérée ou lourde était également associée à un risque de décès plus élevé. Cette association a également été rapportée dans quelques études (144,145).

Les résultats concernant le risque de décès chez les sujets non traités sont difficilement comparables à d'autres études car aucune étude n'est disponible des sujets non traités.

En conclusion, ce travail a permis en mettre en évidence une association proche de la significativité entre le diagnostic de démence et l'administration d'un traitement chez des sujets âgés atteints d'un cancer. D'autres études prenant en compte des données spécifiques aux personnes âgées restent nécessaires, notamment sur la démence afin d'évaluer les conséquences de ces résultats en termes en prise en charge mais également de pronostic. En effet, au-delà des résultats mis en évidence dans cette étude, une réflexion doit avoir lieu sur le bénéfice de traiter les sujets déments.

4.2.5. Publication

Une partie de ce travail a donné lieu à un article (manuscrit en soumission).

Dementia is a barrier to cancer treatment in elderly cancer patients: a population-based study (the INCAPAC study)

Angéline Galvin[1], Catherine Helmer[2], Gaëlle Coureau[1,3], Brice Amadeo[1], Pierre Joly[,4], Camille Sabathé[4], Alain Monnereau[1,5], Isabelle Baldi[1,6,7], Muriel Rainfray[1,8], Pierre Soubeyran[9,10], Fleur Delva[1,3], Simone Mathoulin-Pélissier[1,11]

Affiliations

1 Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Epicene team, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
2 Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Leha team, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
3 Department of Public Health, Bordeaux University Hospital, F-3300 Bordeaux, France
4 Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Biostatistics team, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
5 Gironde registry of haematological malignancies, Institut Bergonié, F-33000 Bordeaux, France
6 Gironde registry of central nervous system tumors, F-33000 Bordeaux, France
7 Department of occupational medicine and occupational pathology, Bordeaux University Hospital, F-3300 Bordeaux, France
8 Department of Clinical Gerontology, Bordeaux University Hospital, F-33604 Pessac, France
9 Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Vinco team, UMR 1218, F-33000 Bordeaux, France
10 Department of Medical Oncology, SIRIC Bordeaux Research Integrate Oncology, Institut Bergonié, F-33000 Bordeaux, France
11 Clinical and Epidemiological Research Unit, INSERM CIC1401, Institut Bergonié, Comprehensive Cancer Center, F-33000 Bordeaux, France

Corresponding author:
Angeline Galvin
Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team EPICENE, UMR 1219
146 rue Léo Saignat
F-33000 Bordeaux, FRANCE
Phone number: +33557571221
Fax number: +33557574733
Email: angeline.galvin@u-bordeaux.fr

Abstract

Introduction: Several studies have reported disparities in the care management and survival of elderly cancer patients. The aim of our study was to identify determinants of treatment administration in this elderly population taking into account competing risks of death.

Methods: Four cancer registries and three elderly cohort studies were merged to identify elderly cancer patients. We used a non-parametric multi-state model including three states (cancer, treatment and all-cause death). This model allowed studying determinants of treatment administration and mortality considering that patients can move from cancer state to death state, either directly or through the treatment phase. Studied variables were demographic and socioeconomic-, cancer-, health-, and geriatric-related.

Results: A total of 450 patients were included in the analyses. They were mainly aged 85 and over, men and educated. Among included patients, 372 (83%) received cancer treatment. In the final multivariate model, dementia was associated with a lower likelihood of receiving cancer treatment (HR=0.68, 95% CI=0.47-0.99). In treated patients, age, sex, comorbidities, dependency and stage at diagnosis were associated to all-cause mortality, and in untreated patients, diagnosis of dementia and stage at diagnosis were associated to mortality.

Conclusion: The lower likelihood of receiving cancer treatment in elderly patients with dementia may be explained by both patient and care provider factors. Further studies are necessary to understand the impact of geriatric impairments on treatment administration and to develop clinical practice guidelines.

Keywords: cancer, elderly, treatment, mortality, multi-state model, cancer registries, cohort studies

1. Introduction

With 14.1 million new cases and 8.2 million deaths in 2012, cancer is a major cause of morbidity and mortality worldwide (1). More than half of all cancer cases and deaths occur in people aged 65 and over, and this trend is likely to increase in the coming years, mainly due to the ageing population (2).

Some studies have reported disparities in terms of care management and survival between the elderly and their younger counterparts. These studies highlighted that elderly patients are diagnosed at a later stage, are less likely to receive either adjuvant or any treatment at all and have a poorer survival (3). Among the elderly, some studies also reported disparities in care (e.g. treatment, treatment delay) and survival based on age (4–7), race (5,7–10), socioeconomic status (4,6,7), area of residence (11) or presence of comorbidities (4,5,7,8). Advanced stage at diagnosis has also been associated with poorer survival, a shorter delay to treatment and a lower likelihood of undergoing surgery or of receiving adjuvant chemotherapy (4–7,9,11). Moreover, some studies showed that elderly cancer patients with dementia received less specific cancer treatment (12–16).

Although numerous population-based studies have observed disparities in care management and survival among elderly cancer patients, most of them used data from cancer registries or administrative databases. Thus, few of them used individual information to measure socioeconomic status, and some disregarded specific geriatric impairments (cognitive status, functional status, etc). Lastly, most studies examining the determinants of treatment administration did not take into account the competing risk of death, especially high in the elderly (17). A competing risk is an event whose occurrence precludes the occurrence of the primary event of interest.

In order to understand which older cancer patients receive treatment, we conducted this population-based study in French elderly cancer patients (INCAPAC) to identify determinants of treatment administration accounting for competing risk of death. This study also aimed at identifying determinants of all-cause mortality in this population.

2. Patients and methods

2.1. Study population and data

The French department of Gironde (1.5 million inhabitants) is covered by four cancer registries: three site-specific (mesothelioma, central nervous system, and hematological malignancies registries) and a general population-based (recording all

other tumors) registries. Gironde registries are part of the French National Public Health agency and the National Cancer Institute. In addition, three cohort studies enrolling subjects aged 65 years and over were initiated in Gironde: the PAQUID (1998) (18), the 3-City (1999) (19), and the AMI (2007) studies (20). A major interest of these cohorts is to collect a large amount of individual data on the included participants.

We merged data from the cancer registries and the elderly cohorts to identify elderly cancer patients. We included subjects i) aged 65 years and over from the PAQUID, the 3-City or the AMI study; ii) alive on January 1st 2005 (common start date of tumor recording); resident in Gironde; and iii) with a validated cancer diagnosis recorded in one of the cancer registries from January 1st 2005 to December 31st 2014. We included all invasive malignant tumors (including skin tumors) and benign tumors of the central nervous system. For patients with multiple tumors, only one was considered: i) the first one diagnosed if there were several tumors with a minimum of a 6 months interval between their diagnosis, ii) the one with the worse prognosis if there were several tumors diagnosed within less than 6 months.

In order to not consider data about patients' characteristics that was too old, those with a delay between the last completed cohort follow-up visit before the cancer diagnosis and the diagnosis of cancer equal or superior to 6 years were excluded.

2.2. Outcomes

The primary outcome was treatment administration defined as any cancer treatment (versus no treatment) including curative, palliative and symptomatic treatments. This information was registered by registries and qualified as unknown when no information was available about treatment receipt. All-cause mortality was the secondary outcome. Patients were censored at time of death or at time of last contact with alive status from registries.

2.3. Studied variables

We identified the cancer pre-diagnosis visit in each cohort, which was the last completed follow-up visit before the cancer diagnosis. Studied variables were extracted from cohorts and registries at different times (Table 1). We considered demographic and socioeconomic (age at diagnosis, sex, living alone, education), cancer-related (stage at diagnosis), health-related (number of daily drugs), and

geriatric-specific (hierarchical dependency, diagnosis of dementia) characteristics. In our sample with a large range of cancer locations, advanced stage was determined from the presence of metastases in solid tumors (except for central nervous system tumors where grade was used) and medical expertise (AM,PS) for hematological malignancies. The number of daily drugs was used as a proxy of comorbidities. Hierarchical dependency was determined from Activities of Daily Life (ADL) (21,22), Instrumental Activities of Daily Life (IADL) (23) and the Rosow and Breslau scale (24). A patient was considered as presenting moderate or high dependency if he/she was classified as dependent on IADL and/or ADL. Dementia was actively screened for in cohort studies, with a two-step diagnosis: a cognitive evaluation made by a neuropsychologist through a series of psychometric tests, followed by an examination by a senior neurologist for participants suspected of having dementia. Finally, the diagnosis was validated by an independent committee of neurologists and geriatricians, based on DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manuel of mental disorders – Fourth edition) criteria (25). All types of dementia were considered.

Besides individual data, we also considered the number of general practitioners per 100,000 inhabitants (≤79.5 versus >79.5). These data were provided by a dedicated national institution (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques).

Table 1. Sources, recording time and details of studied variables, the INCAPAC study

Variable	Source	Recording time	Details
Age	Cancer registries	Diagnosis of cancer	65-79 years 80-84 years 85 years and over
Sex	Cancer registries	Diagnosis of cancer	Female Male
Living alone	Elderly cohort studies	Pre-diagnosis visit	Yes No
Education	Elderly cohort studies	Inclusion visit	Primary school or less Higher than primary school
Advanced stage of cancer	Cancer registries	Diagnosis of cancer	Yes No
Number of daily drugs	Elderly cohort studies	Pre-diagnosis visit	0-6 > 6
Hierarchical dependency	Elderly cohort studies	Pre-diagnosis visit	Autonomy or low dependency Moderate or high dependency
Dementia	Elderly cohort studies	Pre-diagnosis visit	Yes No

2.4. Statistical analysis

The population was described according to patient, tumor and care-management characteristics.

In order to take the competing-risk of death into account, we used a non-parametric multi-state model that included the following three states: 0) cancer; 1) treatment; 2) all-cause death (Figure 1) (26). All individuals started in state 0 and could eventually end up in the absorbing state 2, visiting or not the intermediate state 1. For each transition, the model allowed evaluating the impact of risk factors in the transition, providing the hazard ratio (HR): risk of receiving treatment (transition 0-1), risk of death in patients who received treatment (transition 1-2), risk of death in patients who did not receive treatment (transition 0-2).

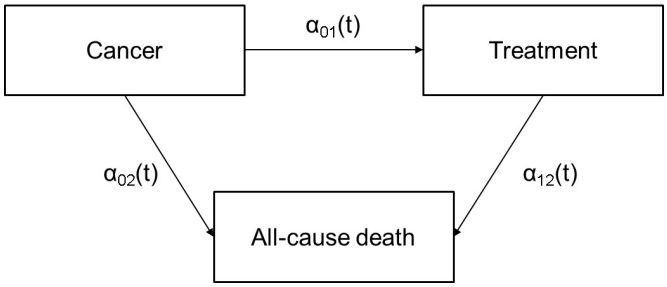


Figure 1. Multi-state model. α_{01}, α_{12} and α_{02} are the intensity functions, the INCAPAC study

The choice of variables in the initial multivariate model was performed based on the literature and variables were then selected using a stepwise procedure (final model). Because of their recurrence in the literature, age, sex and stage at diagnosis were retained in the final model irrespective of their significance. Analyses were case-completed.

As some patients had a null delay between the diagnosis and the treatment administration (e.g. histological diagnosis during surgery), we modified the delay to one day to include them in the analysis. Additionally, we performed a sensitivity analysis after excluding these patients.

Analyses were performed using SAS® 9.3 and the MState R package (27).

3. Results

3.1. Sample characteristics

The study initially included 486 patients and 450 were included in the main analysis (Figure 2). Patients' characteristics are presented in Table 2.

Table 2. Patient characteristics in the INCAPAC study (n=450)

	N	(%)
Age at cancer diagnosis		
65-79	130	(28.9)
80-84	148	(32.9)
85+	172	(38.2)
Sex		
Men	246	(54.7)
Women	204	(45.3)
Education		
Primary school or less	214	(47.6)
Higher than primary school	236	(52.4)
Living alone (pre-diagnosis visit)		
No	275	(61.1)
Yes	175	(38.9)
Number of daily drugs (pre-diagnosis visit) (n=447)		
≤ 6	269	(60.2)
> 6	178	(39.8)
Hierarchical dependency (pre-diagnosis visit) (n=429)		
Autonomy or low dependency	296	(69.0)
Moderate or high dependency	133	(31.0)
Dementia (pre-diagnosis visit) (n=448)		
No	391	(87.3)
Yes	57	(12.7)
Number of general practitioners per 100,000 inhabitants in place of residence at diagnosis		
≤ 79.5	119	(26.4)
> 79.5	331	(73.6)
Advanced stage at diagnosis		
No	283	(62.9)
Yes	117	(26.0)
Unknown	50	(11.1)
Cancer site		
Colon-rectum	77	(17.1)
Skin other than melanoma	60	(13.3)
Hematological malignancies	59	(13.1)
Prostate	49	(10.9)
Breast	35	(7.8)
Other	170	(37.8)

Stage at diagnosis of patients with unknown treatment (n=36, 7.4%) differed significantly from that of other patients ($p<0.001$) and the former were more likely to have skin, prostate or liver cancer (data not shown).

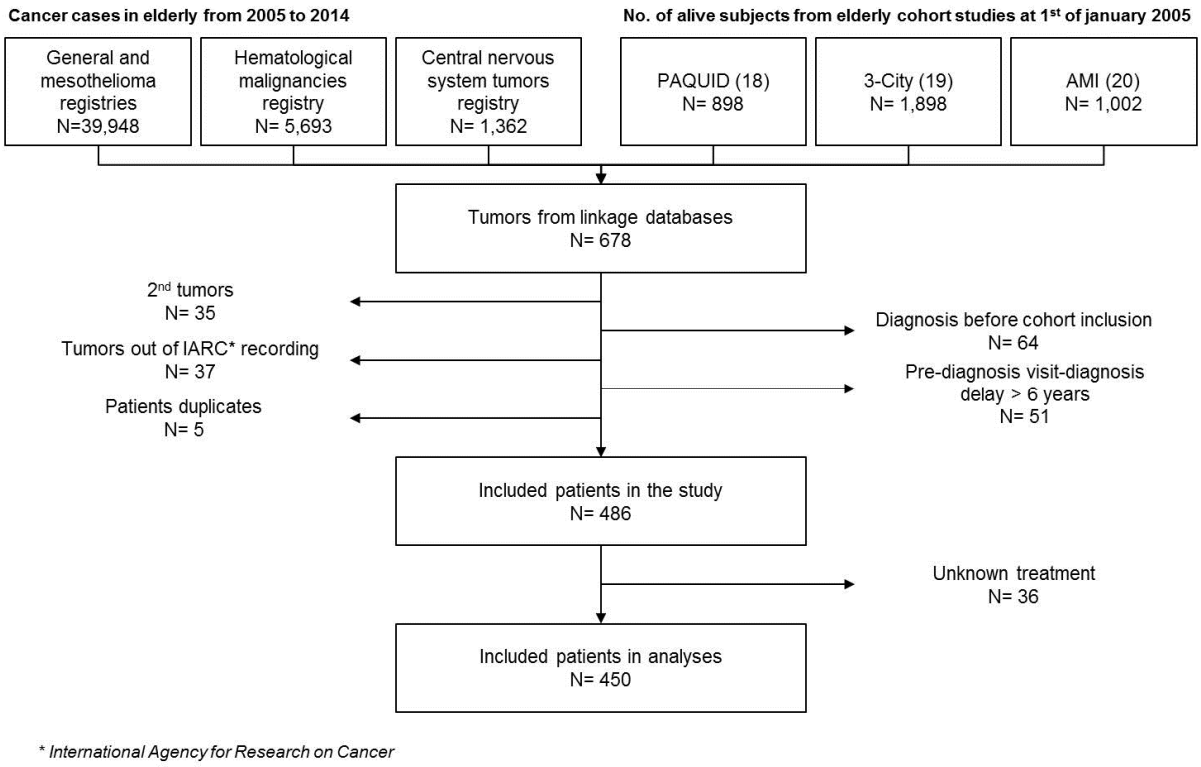


Figure 2. Flow-chart of the INCAPAC study

After the cancer diagnosis, 372 (83%) patients received treatment. The median time between diagnosis and treatment initiation was 10 days (Q3=41, max =906). The median follow-up after cancer diagnosis was 1.1 year (Q3=2.8, max=8.4) and 240 (53%) patients died during follow-up. One year after the cancer diagnosis, the probabilities of being alive were 10.3% without treatment (cancer), 54.2% with treatment (treatment) and of being dead with or without treatment were 35.5% (death) (Figure 3). Four years after the cancer diagnosis, the probabilities were 3.1%, 30.7% and 66.2%, respectively.

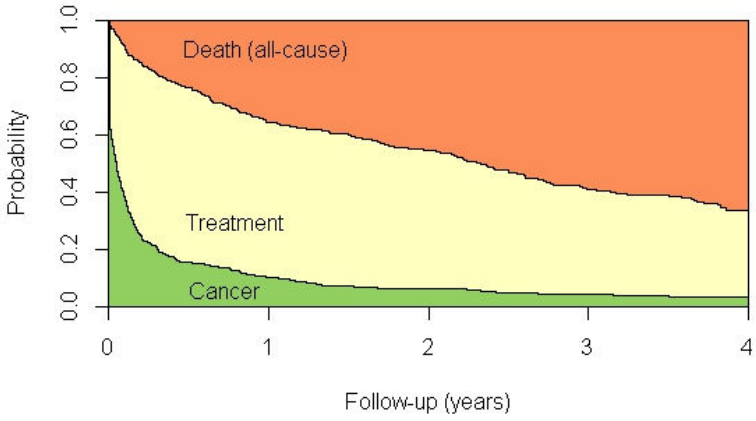


Figure 3. Stacked probabilities of being in a given state at each follow-up time, estimated by the Aalen-Johansen estimator in the INCAPAC study (n=450 patients)

Patients with a null delay were more likely diagnosed at an unknown stage ($p<0.05$) and with skin or bladder cancer ($p<0.05$) (data not shown) and were not significantly different concerning other characteristics.

3.2. Determinants of treatment administration and all-cause mortality (Table 3)

In the final multivariate multi-state model, age, sex and advanced stage at diagnosis were not associated with treatment administration (transition 0-1). However, patients with dementia were less likely to receive treatment (HR=0.68, 95% CI 0.47-0.99). Other factors initially considered (education, living alone, number of daily drugs, dependency, number of general practitioners) were not associated with treatment administration.

Untreated (transition 0-2) and treated (transition 1-2) patients diagnosed with an advanced stage had a higher mortality risk (HR=7.73, 95% CI 3.92-15.24 and HR=4.24, 95% CI 2.97-6.05, respectively). Results were similar for patients with unknown stage at diagnosis. Moreover, among untreated patients, those with dementia had a higher mortality risk (HR=2.78, 95% CI 1.25-6.18) and among treated patients, the oldest (HR=1.95, 95% CI 1.31-2.92), men (women HR=0.55, 95% CI 0.39-0.78), those taking more than 6 daily drugs (HR=1.67, 95% CI 1.22-2.28) and those presenting moderate or high dependency (HR=1.73, 95% CI 1.22-2.44) had a higher mortality risk.

Table 3. Determinants of treatment administration and all-cause mortality in untreated and treated French elderly cancer patients, multi-state model, 2005-2014 (n=425), the INCAPAC study

	Treatment administration*			All-cause mortality in untreated patients*			All-cause mortality in treated patients*		
	HR	**95% CI**	**p-value**	**HR**	**95% CI**	**p-value**	**HR**	**95% CI**	**p-value**
Age at cancer diagnosis			0.5712			0.3351			**0.0004**
65-79	1.00	-		1.00	-		1.00	-	
80-84	0.86	[0.65-1.14]		0.85	[0.36-1.99]		0.93	[0.62-1.41]	
85+	0.91	[0.68-1.20]		1.43	[0.58-3.51]		1.95	[1.31-2.92]	
Sex			0.7789			0.8731			**0.0008**
Men	1.00	-		1.00	-		1.00	-	
Women	0.97	[0.78-1.21]		0.95	[0.54-1.70]		0.55	[0.39-0.78]	
Advanced stage at diagnosis			0.1446			**<0.001**			**<0.001**
No	1.00	-		1.00	-		1.00	-	
Yes	0.78	[0.60-1.02]		7.73	[3.92-15.24]		4.24	[2.97-6.05]	
Unknown	0.83	[0.57-1.21]		5.05	[2.21-11.54]		2.33	[1.47-3.69]	
Number of daily drugs (pre-diagnosis visit)									**0.0015**
≤6							1.00	-	
>6							1.67	[1.22-2.28]	
Hierarchical dependency (pre-diagnosis visit)						0.2853			**0.0019**
Autonomy or low dependency				1.00	-		1.00	-	
Moderate or high dependency				1.50	[0.71-3.13]		1.73	[1.22-2.44]	
Dementia (pre-diagnosis visit)			**0.0455**			**0.0123**			
No	1.00	-		1.00	-				
Yes	0.68	[0.47-0.99]		2.78	[1.25-6.18]				

** Adjusted analyses on elderly cohort studies*

3.3. Sensitivity analyses

After removing patients with a null delay between diagnosis and treatment (n=300), the association between treatment administration and dementia was close to significance (HR=0.62, 95% CI 0.36-1.08). Mortality results were similar to those from the main analysis.

4. Discussion

We have demonstrated that the probability of receiving treatment increases during the 6 first months after cancer diagnosis to become the main state. After 6 months of diagnosis, the probability of death with or without treatment increases when the probability to be alive and untreated remains constant. The main analyses showed that dementia preceding cancer diagnosis was significantly associated with a lower likelihood of receiving treatment. Stage at diagnosis was associated with all-cause mortality in untreated and treated patients. Dementia was associated with higher mortality risk in untreated patients only. Sex, number of daily drugs and dependency were associated with mortality in treated patients. In any analyses, living alone and education level were not retained. To our knowledge, this is the first population-based study that uses multi-state analyses.

Our results regarding treatment administration and elderly cancer patients with dementia are consistent with previous studies (12–16). These findings may be explained by patient and care provider (first medical contact) characteristics. Firstly, patients with dementia face impaired communication skills that may lead to difficulties in grasping the healthcare system and in communicating with care providers (28). Secondly, cognitive impairment may limit the way that medical physicians recommend treatments because of lower adherence due to impaired ability, side effects due to addition of treatments and poor prognosis (28–30). Nevertheless, the impact of dementia on treatment administration in elderly cancer patients remains poorly studied. Our results using the multistate model revealed that advanced stage, age and comorbidities at diagnosis were not associated to treatment administration but associated with mortality.

Our results in treated patients emphasize that comorbidities and advanced stage at diagnosis were associated with higher mortality, which is consistent with previous reports (31–33). Dependency (moderate or high) was also associated with higher

mortality risk in this population. Association between functional limitations and mortality has been reported in few studies(34,35).

This study has some limitations. First, we cannot extrapolate our results by cancer site since our objective was to identify general factors in these older patients and we chose to evaluate treatment administration (all type versus not). Moreover our sample size was too small for subgroup analyses. Second, we cannot eliminate other potential factors and probably missed interesting data such as social vulnerability (36). However, collecting these data may not be easy and in the present study their definition was not standardized among all the elderly cohorts.

On the other hand, the use of linked databases among cancer registries and elderly cohorts represents the main strength of the present study. The use of data from cancer registries provided exhaustive, objective and validated cancer cases. Indeed, none of them were excluded regarding specific characteristics such as place of care (e.g. hospital type), comorbidities or frailty like in some other studies (e.g. hospital cohort studies, clinical trials). The sex distribution in our sample was similar to that reported in French elderly cancer patients (37). Secondly, elderly cohorts allowed obtaining individual socioeconomic data and provided geriatric-specific data about dependency and dementia. In this study, dementia was actively screened and validated by tests and medical experts and its prevalence was close to prevalence of dementia in Europe (38,39).

In conclusion, our population-based study provided results on the association between cognitive impairment and the treatment administration in elderly cancer patients. Similar studies with geriatric-specific data that measure geriatric syndromes or frailty are needed, as well as an evaluation of the results in order to improve cancer care for elderly cancer patients.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to disclosure.

Acknowledgements

This work was supported by the French National Cancer Institute [Grant INCa 2013-142].

The authors would like to thank Jone Iriondo who provided language help for this work.

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136(5):E359-386.

2. Berger NA, Savvides P, Koroukian SM, Kahana EF, Deimling GT, Rose JH, et al. Cancer in the Elderly. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2006;117:147‑56.

3. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJM, Kuppen PJK, van de Water W, Portielje JEA, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. Breast Cancer Res Treat. 2010;124(3):801‑7.

4. Du XL, Liu C-C. Racial/Ethnic disparities in socioeconomic status, diagnosis, treatment and survival among medicare-insured men and women with head and neck cancer. J Health Care Poor Underserved. 2010;21(3):913‑30.

5. Griffiths R, Gleeson M, Knopf K, Danese M. Racial differences in treatment and survival in older patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). BMC Cancer. 2010;10:625.

6. Du XL, Sun CC, Milam MR, Bodurka DC, Fang S. Ethnic differences in socioeconomic status, diagnosis, treatment, and survival among older women with epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(4):660‑9.

7. Wang M, Burau KD, Fang S, Wang H, Du XL. Ethnic variations in diagnosis, treatment, socioeconomic status, and survival in a large population-based cohort of elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. Cancer. 2008;113(11):3231‑41.

8. Olson SH, Atoria CL, Cote ML, Cook LS, Rastogi R, Soslow RA, et al. The impact of race and comorbidity on survival in endometrial cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2012;21(5):753‑60.

9. Haas JS, Brawarsky P, Iyer A, Fitzmaurice GM, Neville BA, Earle C. Association of area sociodemographic characteristics and capacity for treatment with disparities in colorectal cancer care and mortality. Cancer. 2011;117(18):4267‑76.

10. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, Hollingsworth JM, Lee CT, Birkmeyer JD. Racial differences in treatment and outcomes among patients with early stage bladder cancer. Cancer. 2010;116(1):50‑6.

11. Fairfield KM, Lucas FL, Earle CC, Small L, Trimble EL, Warren JL. Regional variation in cancer-directed surgery and mortality among women with epithelial ovarian cancer in the Medicare population. Cancer. 2010;116(20):4840‑8.

12. Neuman HB, O'Connor ES, Weiss J, Loconte NK, Greenblatt DY, Greenberg CC, et al. Surgical treatment of colon cancer in patients aged 80 years and older : analysis of 31,574 patients in the SEER-Medicare database. Cancer. 2013;119(3):639‑47.

13. Gorin SS, Heck JE, Albert S, Hershman D. Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. 2005;53(11):1897‑904.

14. Gupta SK, Lamont EB. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. J Am Geriatr Soc. 2004;52(10):1681‑7.

15. Baillargeon J, Kuo Y-F, Lin Y-L, Raji MA, Singh A, Goodwin JS. Effect of mental disorders on diagnosis, treatment, and survival of older adults with colon cancer. J Am Geriatr Soc. 2011;59(7):1268‑73.

16. Morin L, Beaussant Y, Aubry R, Fastbom J, Johnell K. Aggressiveness of End-of-Life Care for Hospitalized Individuals with Cancer with and without Dementia: A Nationwide Matched-Cohort Study in France. J Am Geriatr Soc. 2016;64(9):1851‑7.

17. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing Risk of Death: An Important Consideration in Studies of Older Adults: COMPETING RISK OF DEATH IN STUDIES OF OLDER ADULTS. J Am Geriatr Soc. 2010;58(4):783‑7.

18. Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. Int J Epidemiol. 1994;23(6):1256‑61.

19. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology. 2003;22(6):316‑25.

20. Pérès K, Matharan F, Allard M, Amieva H, Baldi I, Barberger-Gateau P, et al. Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. BMC Public Health. 2012;12:558.

21. 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. 1963;185:914‑9.

22. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. The Gerontologist. 1970;10(1):20‑30.

23. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. The Gerontologist. 1969;9(3):179‑86.

24. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. J Gerontol. 1966;21(4):556‑9.

25. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

26. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. Stat Med. 2007;26(11):2389‑430.

27. Wreede LC de, Fiocco M, Putter H. mstate: An R Package for the Analysis of Competing Risks and Multi-State Models. J Stat Softw. 2011;38(7).

28. Karuturi M, Wong ML, Hsu T, Kimmick GG, Lichtman SM, Holmes HM, et al. Understanding cognition in older patients with cancer. J Geriatr Oncol. 2016;7(4):258‑69.

29. Frayne SM, Halanych JH, Miller DR, Wang F, Lin H, Pogach L, et al. Disparities in Diabetes Care: Impact of Mental Illness. Arch Intern Med. 2005;165(22):2631.

30. Brauner DJ, Muir JC, Sachs GA. Treating nondementia illnesses in patients with dementia. JAMA. 2000;283(24):3230‑5.

31. Nurgalieva ZZ, Franzini L, Morgan RO, Vernon SW, Liu CC, Du XL. Impact of timing of adjuvant chemotherapy initiation and completion after surgery on racial disparities in survival among women with breast cancer. Med Oncol Northwood Lond Engl. 2013;30(1):419.

32. Greenblatt DY, Weber SM, O'Connor ES, Loconte NK, Liou J-I, Smith MA. Readmission after colectomy for cancer predicts one-year mortality. Ann Surg. 2010;251(4):659‑69.

33. Du XL, Fang S, Meyer TE. Impact of treatment and socioeconomic status on racial disparities in survival among older women with breast cancer. Am J Clin Oncol. 2008;31(2):125‑32.

34. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS, Silliman RA. Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up. J Clin Oncol. 2010;28(3):380‑6.

35. Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantedosi F, Barbera S, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. J Clin Oncol. 2005;23(28):6865‑72.

36. Andrew MK, Mitnitski AB, Rockwood K. Social Vulnerability, Frailty and Mortality in Elderly People. von Elm E, éditeur. PLoS ONE. 2008;3(5):e2232.

37. Institut national du cancer. Les cancers en France, édition 2016. Les Données; 2016.

38. Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. Eur Neuropsychopharmacol. 2005;15(4):463‑71.

39. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. 2013;9(1):63‑75.e2.

5. DETERMINANTS DU PRONOSTIC

L'étude des déterminants du pronostic chez les sujets âgés atteints d'un cancer a porté d'une part sur le déclin fonctionnel et d'autre part sur la survie globale.

5.1. Déterminants du déclin fonctionnel

5.1.1. Introduction

La dépendance est un syndrome gériatrique qui se définit comme l'impossibilité partielle ou totale d'effectuer des activités de la vie quotidienne et de s'adapter à son environnement. Comme pour la plupart des syndromes gériatriques, sa prévalence augmente avec l'âge et sa survenue est associée à une survie diminuée chez les sujets âgés (8). Une revue de la littérature, publiée en 2012, mettait en évidence une prévalence de la dépendance chez les sujets âgés allant de 0,8 à 47% selon l'étude et la façon dont elle était évaluée (8).

Le déclin fonctionnel se définit, lui, comme la réduction ou la perte de capacités fonctionnelles ou d'activités résultantes d'un déficit (146). Il fait alors référence à une apparition ou progression de la dépendance. De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs associés au déclin fonctionnel chez la population âgée. Plusieurs facteurs sociodémographiques, socioéconomiques, liés à l'état de santé ou encore à l'environnement de vie ont été mis en évidence dans ces études (147–150). Parmi eux, un âge avancé a souvent été rapporté comme associé au déclin fonctionnel. Etre marié ou avoir un haut niveau d'éducation étaient également associés à un risque diminué de déclin fonctionnel chez les sujets âgés. Enfin, la présence d'un déficit cognitif, d'une symptomatologie dépressive ou de maladies chroniques était rapportée comme étant associée à un risque plus élevé de déclin fonctionnel. Plusieurs travaux ont également mis en évidence un risque plus élevé de déclin fonctionnel chez les sujets âgés atteints d'un cancer (147). Compte tenu du fait que le cancer est une cause principale de morbidité et de mortalité chez les personnes âgées, la question se pose de savoir si les déterminants du déclin fonctionnel chez les sujets âgés atteints d'un cancer sont identiques à ceux identifiés dans la population générale de personnes âgées. Quelques études ont porté sur les facteurs du déclin fonctionnel chez les sujets âgés atteints d'un cancer mais celles-ci étaient principalement des études hospitalières (92,151–153). De plus, ces études s'intéressaient au déclin fonctionnel entre le diagnostic de cancer et un temps de suivi ultérieur, souvent la phase post traitement, le traitement étant alors étudié comme facteur explicatif principal (151,152).

L'objectif du travail présenté ici était donc d'identifier les facteurs associés au déclin fonctionnel chez des sujets âgés atteints d'un cancer à partir des données du projet INCAPAC.

5.1.2. Méthodes

5.1.2.1. Evènements d'intérêt et facteurs explicatifs

Le déclin fonctionnel a été étudié à partir de la dépendance aux IADL et de la dépendance aux ADL entre la visite pré-diagnostic de cancer et la visite post-diagnostic. La dépendance aux IADL a été définie comme le fait d'avoir besoin d'aide ou d'être incapable de réaliser au moins une des 5 activités des IADL pour les hommes et au moins une des 8 activités pour les femmes (Tableau 12). La dépendance aux ADL a été définie comme le fait d'être incapable de réaliser au moins une des 5 activités des ADL (continence exclue) (Tableau 13).

Tableau 12 : Définition de la dépendance aux IADL, partie 1

POUR LES DEUX SEXES	**Capacité à utiliser le téléphone**	
	Je n'ai pas le téléphone Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros, etc. Je compose un petit nombre de numéros bien connus Je réponds au téléphone mais n'appelle pas	Autonome
	Je suis incapable d'utiliser le téléphone	Dépendant
	Faire les courses	
	Je fais toutes mes courses de façon indépendante	Autonome
	Je fais seulement les petits achats tout(e) seul(e) J'ai besoin d'être accompagné(e), quelle que soit la course Je suis totalement incapable de faire les courses	Dépendant
	Moyen de transport	
	Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture) Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)	Autonome
	Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e) Je ne me déplace pas du tout	Dépendant
	Responsabilité pour la prise des médicaments	
	Je ne prends jamais de médicaments Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire	Autonome
	Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance Je suis incapable de les prendre de moi-même	Dépendant
	Capacité à gérer son budget	
	Je suis totalement autonome Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme	Autonome
	Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour	Dépendant

Tableau 12 : Définition de la dépendance aux IADL, partie 2

POUR LES FEMMES UNIQUEMENT	**Préparation des repas**	
	Je prévois, prépare et sers des repas de façon indépendante	Autonome
	Je les prépare si on me fournit les ingrédients Je suis capable de réchauffer des plats déjà préparés J'ai besoin qu'on me prépare et serve les repas	Dépendant
	Entretien de la maison	
	J'entretiens la maison seul(e) ou avec une aide occasionnelle Je ne fais que les petits travaux d'entretien quotidiens Je fais les petits travaux, mais sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant J'ai besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien de la maison	Autonome
	Je ne peux pas participer du tout à l'entretien de la maison	Dépendant
	Lessive	
	Je fais toute ma lessive personnelle ou la porte moi-même au pressing Je lave les petites affaires	Autonome
	Toute la lessive doit être faite par d'autres	Dépendant

Tableau 13 : Définition de la dépendance aux ADL

Toilette	
Besoin d'aucune aide Besoin d'aide pour une seule partie du corps	Autonome
Besoin d'aide pour la toilette de plusieurs parties du corps, ou toilette impossible	Dépendant
Habillage	
Besoin d'aucune aide Besoin d'aide uniquement pour lacer ses chaussures, boutonner, fermer une fermeture éclair	Autonome
Besoin d'aide pour prendre ses vêtements ou s'habiller, ou reste partiellement ou complètement déshabillé(e)	Dépendant
Aller aux W-C	
Besoin d'aucune aide (aide possible : canne, fauteuil roulant…)	Autonome
Besoin d'une aide Ne va pas aux W-C	Dépendant
Locomotion	
Besoin d'aucune aide pour entrer et sortir du lit, s'asseoir ou se lever d'une chaise (support possible d'une canne ou d'un déambulateur)	Autonome
Besoin d'une aide Ne quitte pas le lit	Dépendant
Alimentation	
Besoin d'aucune aide Besoin d'aide pour couper la viande ou beurrer le pain	Autonome
Besoin d'aide complète ou alimentation artificielle	Dépendant

Les facteurs explicatifs étudiés étaient l'âge au diagnostic de cancer, le sexe, le niveau d'éducation, le fait de vivre seul, le statut tabagique, la polymédication, la symptomatologie dépressive, le déficit cognitif ou le diagnostic de démence, l'APL, le stade de cancer au diagnostic et le traitement lié au cancer qu'il soit spécifique ou non. Concernant le déficit

cognitif et la démence, une variable unique a été créée en deux modalités à savoir présence d'un déficit cognitif et/ou d'une démence versus non.

5.1.2.2. Analyses statistiques

L'analyse principale a porté sur la survenue d'une dépendance aux ADL entre la visite pré-diagnostic de cancer et la visite post-diagnostic. Afin de compléter cette analyse et compte tenu du fait que le déclin fonctionnel survient de façon évolutive et progressive et que sa probabilité augmente alors que le décès approche (154), une analyse complémentaire a été menée à partir d'un évènement d'intérêt composite soit la survenue d'une dépendance aux ADL ou le décès à la visite post diagnostic. Enfin une analyse secondaire a été réalisée sur la survenue d'une dépendance aux ADL et/ou aux IADL.

S'appuyant sur les critères établis par Stuck et al. (147) pour évaluer le niveau de preuve des études portant sur le déclin fonctionnel, les sujets dépendants à la visite précédant le diagnostic de cancer ont été exclus (dépendance aux ADL pour l'analyse principale, dépendance aux ADL et/ou aux IADL pour l'analyse secondaire).

Compte tenu de la prise en compte de l'APL, mesurée au niveau de la commune, des analyses multiniveaux ont été menées. Pour débuter, le « modèle vide » a été testé. Puis, des analyses univariées ont été menées à partir de modèles multiniveaux. La variance des effets aléatoires n'étant significative pour aucun des modèles et ne différant pas du modèle vide, aucune corrélation intra-groupe n'a été mise en évidence. Par conséquent, les analyses statistiques ont consisté en des modèles statistiques « classiques ».

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir de modèles de régression logistique. Le choix des variables dans le modèle multivarié de départ a été réalisé à partir de la littérature puis les variables ont été sélectionnées à partir d'une procédure pas à pas descendante afin d'établir le modèle final. Les variables ont été incluses dans le modèle initial : l'âge au diagnostic de cancer, le sexe, le niveau d'éducation, le fait de vivre seul, le statut tabagique, la polymédication, la symptomatologie dépressive, le déficit cognitif ou le diagnostic de démence, l'APL, le stade de cancer au diagnostic et le traitement lié au cancer qu'il soit spécifique ou non. Pour chaque variable retirée du modèle, la confusion a été contrôlée par le calcul de la variation relative entre le modèle ajusté et le modèle brut. Compte tenu de leur importance, l'âge au diagnostic et le sexe ont été conservés dans les modèles successifs quelle que soit leur significativité. Enfin, les interactions entre les variables ont été testées dans le modèle final. Toutes les analyses ont été ajustées sur la cohorte. L'analyse principale a également été ajustée sur le délai entre la visite précédant le diagnostic de cancer et la visite suivant le diagnostic. L'analyse secondaire a, elle, été ajustée sur le délai

entre la visite pré-diagnostic et la visite post-diagnostic ou le décès. Les analyses ont été réalisées sur cas complets.
Une analyse de sensibilité a été réalisée sans les tumeurs de la peau (autres que les mélanomes).
L'adéquation des modèles finaux a été évaluée à partir du test de Hosmer et Lemeshow (134).
Les analyses ont été réalisées à partir du logiciel SAS® version 9.3.

5.1.3. Résultats

5.1.3.1. Descriptif de la population

Parmi les 486 sujets inclus dans l'étude, 160 (32,9%) étaient dépendants aux IADL et 34 (7,0%) étaient dépendants aux ADL à la visite pré-diagnostic. Une visite post diagnostic a été réalisée pour 258 sujets, 43 ont été perdus de vue et 185 étaient décédés au moment de la visite post diagnostic. Après exclusion des sujets dépendants à la visite pré-diagnostic et de ceux présentant des données manquantes sur les évènements d'intérêt, 240 sujets ont été inclus dans l'analyse portant sur la survenue d'une dépendance aux ADL (425 dans le cas de l'évènement composite incluant le décès) et 175 ont été inclus dans l'analyse portant sur la survenue d'une dépendance aux ADL et/ou aux IADL. Le délai médian entre la visite pré-diagnostic et la visite post-diagnostic était de 2,6 ans (Q1=2,2 Q3=3,0). Le délai médian entre le diagnostic de cancer et la visite post diagnostic était de 1,2 ans (Q1=0,6 Q3=1,8).
Parmi les sujets ayant eu une visite post-diagnostic, l'âge médian au diagnostic de cancer était de 82,3 ans (Q1=78,1 Q3=86,7). Plus de la moitié d'entre eux était des hommes (56,6%) et avait un niveau d'éducation supérieur au primaire (55,0%) (Tableau 14). A la visite précédant le diagnostic de cancer, plus de la moitié d'entre eux ne vivait pas seul (62,4%), était non-fumeur (56,2%) et prenait six médicaments ou moins par jour (61,2%). La majorité d'entre eux ne présentait pas de symptomatologie dépressive (86,8%), de déficit cognitif ou de démence (74,4%), de dépendance aux IADL (70,9%) ou de dépendance aux ADL (94,6%) à la visite pré-diagnostic. Près des deux tiers des sujets présentaient une dépendance à la grosse mobilité (64,7) à la visite précédant le diagnostic de cancer. Parmi ces sujets, peu d'entre eux ont été diagnostiqués à un stade avancé de cancer (12,0%). Les localisations principales de cancer étaient la peau (autre que les mélanomes) (19,8%), le colon-rectum (16,3%), la prostate (16,3%) et les hémopathies malignes (13,2%). La grande majorité des patients ont reçu un traitement relatif à leur cancer (86,1%).

Tableau 14 : Caractéristiques des sujets ayant eu une visite post-diagnostic, projet INCAPAC (n=258)

	N	(%)
Age au diagnostic		
65-79	88	(34,1)
80-84	83	(32,2)
85+	87	(33,7)
Sexe		
Masculin	146	(56,6)
Féminin	112	(43,4)
Niveau d'éducation		
Niveau primaire ou inférieur	116	(45,0)
Supérieur au niveau primaire	142	(55,0)
Vit seul (à la visite pré-diagnostic)		
Non	161	(62,4)
Oui	97	(37,6)
Statut tabagique (à la visite pré-diagnostic)		
Non-fumeur	145	(56,2)
Fumeur ou ancien fumeur	109	(42,2)
Inconnu	4	(1,6)
Polymédication (à la visite pré-diagnostic)		
≤ 6	158	(61,2)
> 6	99	(38,4)
Inconnu	1	(0,4)
Symptomatologie dépressive (à la visite pré-diagnostic)		
Non	224	(86,8)
Oui	21	(8,1)
Manquante	13	(5,1)
Déficit cognitif ou démence (à la visite pré-diagnostic)		
Non	192	(74,4)
Oui	58	(22,5)
Inconnu	8	(3,1)
Dépendance à la grosse mobilité (à la visite pré-diagnostic)		
Non	86	(33,3)
Oui	167	(64,7)
Inconnu	5	(2,0)
Dépendance aux IADL (à la visite pré-diagnostic)		
Non	183	(70,9)
Oui	72	(27,9)
Inconnu	3	(1,2)
Dépendance aux ADL (à la visite pré-diagnostic)		
Non	244	(94,6)
Oui	14	(5,4)
Accessibilité Potentielle Localisée (au diagnostic)		
≤ 79.5	71	(27,5)
> 79.5	187	(72,5)
Stade de cancer au diagnostic		
Non	202	(78,3)
Oui	31	(12,0)
Inconnu	25	(9,7)
Traitement lié au cancer		
Oui	222	(86,1)
Non	22	(8,5)
Inconnu	14	(5,4)

5.1.3.2. Evolution du statut fonctionnel

Se basant sur la dépendance hiérarchisée, l'évolution du statut fonctionnel des sujets entre la visite précédent le diagnostic de cancer et la visite suivant le diagnostic de cancer est présentée dans la figure 14. Parmi les sujets ne présentant pas de données manquantes concernant la dépendance hiérarchisée aux visites pré et post-diagnostic (n=233), 75 sujets étaient totalement autonomes, 99 en dépendance légère (dépendance à Rosow uniquement), 50 en dépendance modérée (dépendance à Rosow et aux IADL) et 9 en dépendance lourde (dépendance à Rosow, aux IADL et aux ADL) à la visite pré-diagnostic. Les sujets autonomes à la visite pré-diagnostic se trouvaient principalement en dépendance légère (42,7%) ou restaient autonomes (41,3%) à la visite post-diagnostic. La moitié des sujets en dépendance légère à la visite pré-diagnostic restaient en dépendance légère (50,5%) à la visite post-diagnostic, tandis qu'un tiers d'entre eux évoluaient vers une dépendance modérée (34,3%). Parmi les sujets en dépendance modérée à la visite pré-diagnostic, la majorité d'entre eux restaient en dépendance (64,0%), ce qui était également le cas des sujets en dépendance lourde à la visite pré-diagnostic (66,7%).

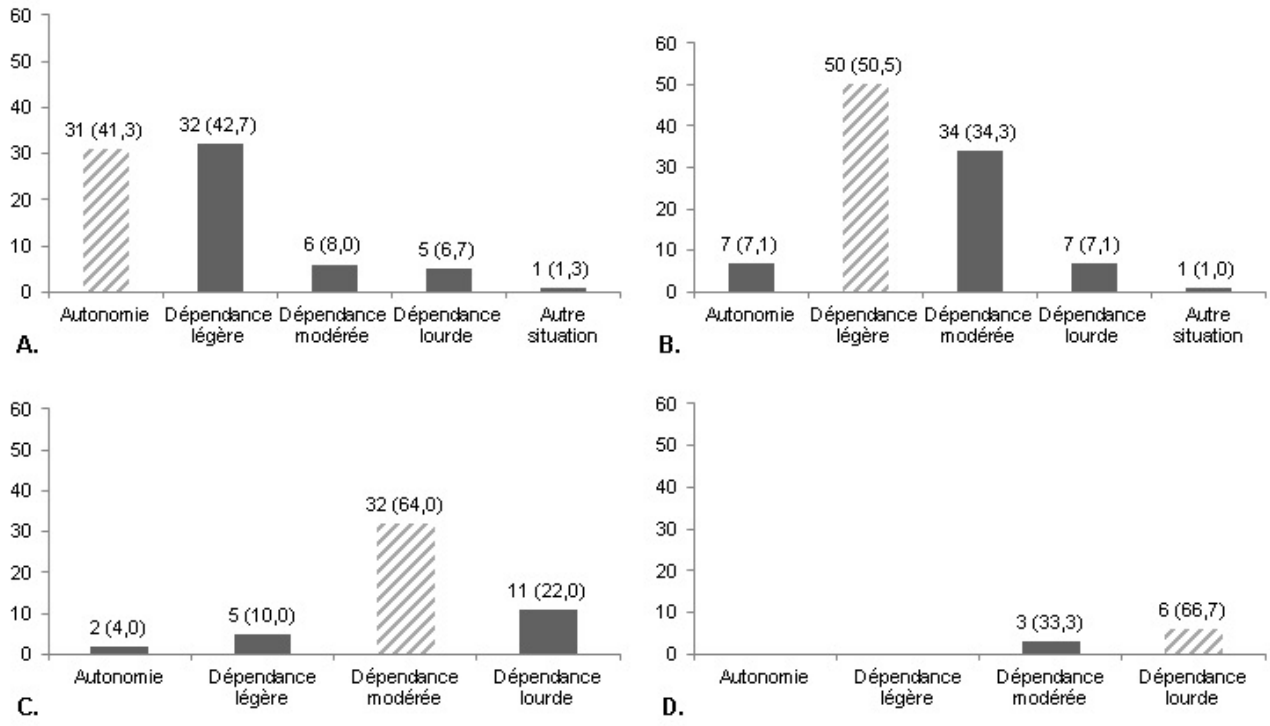


Figure 14 : Etat fonctionnel à la visite post-diagnostic des sujets âgés A) autonomes (n=75), B) en dépendance légère (n=99), C) en dépendance modérée (n=50) et D) en dépendance lourde (n=9) à la visite précédant le diagnostic de cancer (n=233), projet INCAPAC

5.1.3.3. Survenue d'une dépendance aux ADL

Dans le modèle final, indépendamment des autres variables, un âge avancé (OR=18,31 IC 95%=3,69-90,90), la présence d'un déficit cognitif ou d'une démence (OR=8,30 IC 95%=2,55-26,99) et un stade avancé de cancer au diagnostic (OR=4,69 IC 95%=1,32-16,65) étaient associés à un risque significativement plus élevé de survenue d'une dépendance aux ADL entre la visite pré-diagnostic et la visite post-diagnostic (Tableau 15). Dans l'analyse complémentaire portant sur la dépendance aux ADL ou le décès, une symptomatologie dépressive manquante à la visite pré-diagnostic (OR=6,71 IC 95%=1,79-25,13) et le fait de ne pas avoir reçu de traitement lié au cancer (OR=2,89 IC 95%=1,14-5,90) étaient également associés au déclin fonctionnel.

Tableau 15 : Déterminants du déclin fonctionnel chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse principale, modèles de régression logistique, projet INCAPAC

	Dépendance aux ADL (n=229)				Dépendance aux ADL ou décès (n=397)			
	N	OR[1]	IC à 95%	p-value	N	OR[2]	IC à 95%	p-value
Age au diagnostic				**0,0013**				**0,0015**
65-79	79	1,00	-		120	1,00	-	
80-84	77	4,67	[0,98-22,33]		128	1,31	[0,68-2,51]	
85+	73	18,31	[3,69-90,90]		149	3,14	[1,61-6,12]	
Sexe				0,1773				0,4453
Masculin	131	1,00	-		226	1,00	-	
Féminin	98	2,39	[0,67-8,47]		171	1,27	[0,68-2,37]	
Symptomatologie dépressive (visite pré-diagnostic)								**0,0179**
Non					334	1,00	-	
Oui					36	0,99	[0,41-2,39]	
Manquante					27	6,71	[1,79-25,13]	
Déficit cognitif ou démence (visite pré-diagnostic)				**0,0004**				**0,0007**
Non	185	1,00	-		296	1,00	-	
Oui	44	8,30	[2,55-26,99]		101	2,93	[1,58-5,43]	
Stade avancé de cancer au diagnostic				**0,0465**				**<0,0001**
Non	178	1,00	-		234	1,00	-	
Oui	29	4,69	[1,32-16,65]		114	9,19	[5,04-16,73]	
Inconnu	22	2,56	[0,47-13,72]		49	2,51	[1,18-5,32]	
Traitement lié au cancer								**0,0139**
Oui					300	1,00	-	
Non					69	2,89	[1,14-5,90]	
Inconnu					28	1,37	[0,51-3,70]	

[1] *Analyses ajustées sur le statut tabagique, la symptomatologie dépressive, le traitement lié au cancer, la cohorte et le délai entre les visites pré et post-diagnostic*
[2] *Analyses ajustées sur le statut tabagique, la cohorte et le délai entre la visite pré-diagnostic et la visite post-diagnostic ou le décès*

5.1.3.4. Survenue d'une dépendance aux ADL et/ou aux IADL

Dans le modèle final, un âge avancé (OR=3,33 IC 95%=1,27-8,70) et une prise de plus de six médicaments par jour étaient associés à un risque plus élevé de survenue d'une dépendance aux ADL et/ou aux IADL entre la visite pré-diagnostic et la visite post diagnostic (Tableau 16). Un niveau d'éducation supérieur au niveau primaire (OR=0,39 IC 95%=0,17-0,90) était, lui, associé à un risque plus faible de déclin fonctionnel.

Tableau 16 : Déterminants du déclin fonctionnel chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse secondaire, modèle de régression logistique, projet INCAPAC

	Dépendance aux ADL et/ou aux IADL (n=171)			
	N	**OR***	**IC à 95%**	**p-value**
Age au diagnostic				**0,0021**
65-79	67	1,00	-	
80-84	56	0,63	[0,24-1,67]	
85+	48	3,33	[1,27-8,70]	
Sexe				0,4305
Masculin	105	1,00	-	
Féminin	66	1,42	[0,59-3,41]	
Niveau d'éducation				**0,0272**
Niveau primaire ou inférieur	67	1,00	-	
Supérieur au niveau primaire	104	0,39	[0,17-0,90]	
Polymédication (visite pré-diagnostic)				**0,0473**
≤ 6	119	1,00	-	
> 6	52	2,28	[1,01-5,15]	

** Analyses ajustées sur le statut tabagique, la cohorte et le délai entre les visites pré et post-diagnostic*

5.1.3.5. Analyse de sensibilité

Après exclusion des tumeurs de la peau (autres que les mélanomes), les résultats de l'analyse principale restaient similaires quel que soit l'évènement considéré. En analyse secondaire, la polymédication n'était plus associée à la survenue d'une dépendance aux ADL et/ou aux IADL (Annexe 17).

5.1.4. Discussion

Plusieurs déterminants du déclin fonctionnel chez les sujets âgés atteints d'un cancer ont pu être mis en évidence dans ce travail.

Un âge avancé au diagnostic de cancer était associé au déclin fonctionnel, quel que soit le critère considéré (survenue d'une dépendance aux ADL +/- décès, survenue d'une dépendance aux ADL et/ou aux IADL). Un déficit cognitif ou une démence et un stade avancé au diagnostic de cancer étaient associés à la survenue d'une dépendance aux ADL entre la visite pré-diagnostic et la visite post-diagnostic, que le décès soit considéré ou non. Une symptomatologie dépressive non renseignée à la visite pré-diagnostic et le fait de ne pas avoir reçu de traitement lié au cancer étaient associés à la survenue d'une dépendance aux ADL ou du décès. Enfin, un faible niveau d'éducation (primaire ou inférieur) et la polymédication (plus de six médicaments) étaient associés à la survenue d'une dépendance aux ADL et/ou aux IADL.

A notre connaissance, aucune étude portant sur le déclin fonctionnel chez les sujets âgés atteints d'un cancer n'a été réalisée sur une population non sélectionnée. En effet, les études portant sur cette thématique ont été réalisées sur des sujets recrutés dans des hôpitaux (92,153). De plus, dans ces travaux, le déclin fonctionnel était évalué entre le diagnostic de cancer et un temps de suivi ultérieur ; l''état fonctionnel des sujets avant le diagnostic de cancer n'était donc pas connu. Ainsi, le déclin fonctionnel chez les sujets âgés atteints d'un cancer a été peu étudié dans la littérature (92,151–153).

Ce lien entre âge et déclin fonctionnel a déjà été rapporté chez les sujets âgés atteints d'un cancer comme dans la population âgée générale (92,147–149,153) et est expliqué principalement par le fait que la prévalence de dépendance augmente avec l'âge.

Concernant le lien entre sexe et déclin fonctionnel, dans la population générale âgée, plusieurs études ont mis en évidence un risque plus élevé de déclin fonctionnel, notamment de survenue d'une dépendance aux ADL, chez les femmes (155,156) et cet excès de risque chez les femmes était également retrouvé dans une population de sujets âgés atteints d'un cancer (92), même si ce résultat n'est pas constant dans les études. Une revue de la littérature sur les déterminants du déclin fonctionnel chez les sujets âgés soulignait un risque similaire de survenue d'une dépendance chez les femmes et chez les hommes, les femmes vivant par contre plus longtemps avec une dépendance que les hommes (147). Une autre étude réalisée sur les sujets de la cohorte PAQUID mettait en évidence un risque de déclin fonctionnel plus élevé chez les femmes, uniquement en ce qui concernait la dépendance à l'échelle de Rosow (149). Aucune association n'était mise en évidence entre le sexe et la survenue d'une dépendance aux IADL ou aux ADL. Les auteurs soulignaient alors le fait que

l'excès de risque de survenue d'une dépendance chez les femmes semblait davantage présent au début du processus de dépendance (149).

Nous avons confirmé un risque plus élevé de survenue d'une dépendance aux ADL chez les sujets présentant un déficit cognitif ou une démence (149,157). En effet, les fonctions cognitives nécessaires à la réalisation des ADL sont impactées par la présence d'un déficit cognitif puis d'une démence (fonctionnement exécutif, mémoire…) (158). Nos résultats mettaient également en évidence un risque plus élevé de survenue d'une dépendance aux ADL chez les sujets diagnostiqués à un stade avancé de cancer. Ce lien est en fait peu étudié et inconstamment retrouvé (92,159), parfois dépendant du type de cancer étudié.

L'association que nous avons trouvée entre l'absence de traitement du cancer ou de ses symptômes et la survenue d'une dépendance aux ADL ou du décès, pourrait résulter en fait essentiellement du lien entre l'absence de traitement et le décès que nous étudions dans le chapitre suivant.

Concernant l'association entre polymédication et déclin fonctionnel, elle a été rapportée dans plusieurs études sur la population âgée générale (147) mais également dans une étude récente sur des sujets âgés atteints d'un cancer (92).

Enfin, le niveau d'éducation était associé à la survenue d'une dépendance aux ADL et/ou aux IADL uniquement. Quelques études ont rapporté cette association dans la population âgée générale (147,149). Owusu et al. mettaient également en évidence un risque plus élevé de déclin fonctionnel (ADL et/ou IADL) ou de décès chez les femmes âgées atteintes d'un cancer du sein présentant un faible niveau d'éducation (153).

La méthode d'analyse des données que nous avons utilisée peut être discutable. En effet sachant que le risque compétitif de décès est important chez les sujets âgés (99), la méthode statistique la plus adaptée reste la réalisation de modèles multi-état (98), comme réalisé dans l'étude de Pérès et al. (149). Toutefois, compte tenu de notre faible effectif, il n'a pas été possible de réaliser ce type d'analyse et nous avons choisi d'utiliser un critère de jugement composite, à savoir la survenue d'une dépendance ou du décès. Ce type de critère a, en effet, déjà été utilisé dans d'autres travaux portant sur le déclin fonctionnel (153,160,161) et par ailleurs, plusieurs études rapportent une accélération du déclin fonctionnel le décès approchant, chez les sujets atteints d'un cancer notamment (154,162,163).

En conclusion, nos résultats montrent que, même si le cancer est un facteur de risque de déclin fonctionnel et une cause importante de morbidité dans la population âgée, d'autres facteurs peuvent également avoir un impact sur la survenue d'une dépendance chez les sujets âgés atteints d'un cancer. Alors que la part des personnes âgées dans la population ne cesse de croitre, des actions de prévention sont à mettre en place chez certaines sous-

populations de personnes âgées (très âgés, faible niveau d'éducation) ayant un risque élevé de déclin fonctionnel après un diagnostic de cancer.

5.1.5. Publication

Ce travail a donné lieu à un article (manuscrit en soumission).

Functional decline in older people after cancer diagnosis: a population-based study (the INCAPAC study)

Running title: Functional decline in older cancer people

Angéline Galvin[1], Catherine Helmer[2], Gaëlle Coureau[1,3], Brice Amadeo[1], Muriel Rainfray[1,4], Pierre Soubeyran[5,6], Jean-François Dartigues[2], Karine Pérès[7], Carine Bellera[1,8], Fleur Delva[1,3], Simone Mathoulin-Pélissier[1,8]

Affiliations

1 Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Epicene team, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
2 Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Leha team, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
3 Department of Public Health, Bordeaux University Hospital, F-3300 Bordeaux, France
4 Department of Clinical Gerontology, Bordeaux University Hospital, F-33604 Pessac, France
5 Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Vinco team, UMR 1218, F-33000 Bordeaux, France
6 Department of Medical Oncology, SIRIC Bordeaux Research Integrate Oncology, Institut Bergonié, F-33000 Bordeaux, France
7 Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Sepia team, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
8 Clinical and Epidemiological Research Unit, INSERM CIC1401, Institut Bergonie, Comprehensive Cancer Center, F-33000 Bordeaux, France

Funding source:
This work was supported by the French National Cancer Institute [Grant INCa 2013-142]

Corresponding author:
Angeline Galvin
Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team EPICENE, UMR 1219
146 rue Léo Saignat
F-33000 Bordeaux
Phone number: +33557571221
Fax number: +33557574733
Email: angeline.galvin@u-bordeaux.fr

Abstract

Objectives: To identify determinants of functional decline in older subjects with cancer.

Design: Population-based study by linking data from cancer registries and three cohort studies on older adults (the INCAPAC study).

Setting: The French department of Gironde.

Participants: Subjects aged 65 years and over from one of the three cohorts, alive on January 1st 2005, and with a validated cancer diagnosis recorded in one of the cancer registries from January 1st 2005 through to December 31st 2014. Among them, 258 subjects were included.

Measurements: Disability was measured using the Instrumental Activities of Daily Living (IADL) and the basic Activities of Daily Living (ADL) scales and functional decline was measured between cancer pre- and post-diagnosis visits. Studied variables were demographic and socioeconomic (age at diagnosis, sex, living alone, education), cancer-related (stage at diagnosis, treatment received), smoking status, health-related (polypharmacy, depressive symptomatology), and geriatric-specific (cognitive impairment or dementia).

Results: Older age, cognitive impairment or dementia and advanced stage at diagnosis were associated with ADL limitations, whether taking into account death or not. Cancer treatment was associated with ADL limitations, only when death was considered. Age, education and polypharmacy were associated with ADL and/or IADL limitations.

Conclusion: Cancer is a known risk factor of functional decline. In this study we identified factors that impact on ADL and/or IADL limitations in older cancer patients. These results offer the opportunity to address and prevent functional decline on selected subpopulations with a higher risk of disability after a cancer diagnosis.

Keywords: Cancer, functional decline, disability, cohort studies, cancer registries

Introduction

In 2015, there were 617 million (8.5%) people worldwide aged 65 and over, and this number is projected to grow to 1.6 billion (17%) by 2050 (1). Older age is a risk factor for several chronic diseases such as diabetes, hypertension or cancer. In addition, geriatric syndromes, defined as clinical conditions in older subjects that do not fit into discrete disease categories, such as delirium, falls, incontinence or disability, are highly prevalent in older people and associated to worse quality of life and survival (2,3). A systematic literature review on geriatric syndromes highlighted that the prevalence of disability in older people varied from 0.8% to 47% depending on the study and on the disability measurement used (4). Disability is defined as the reduction or loss of functional capacity or activity resulting from impairment (5).

Several observational studies in older people reported factors associated with progression of disability or functional decline (6–8). Older age, cognitive impairment, depressive symptomatology and presence of chronic diseases were associated with an higher risk of functional decline whereas being married or presenting a high educational level were associated with a lower risk. Some of these studies also reported that older cancer patients had a higher risk of functional decline. With more than half of all cancer cases occurring among people aged 65 and over, cancer is a main cause of morbidity and mortality in the older population. Thus, identifying factors of functional decline in this population is a relevant question. However, studies on functional decline in older cancer patients are mainly hospital-based and focus on consequences of cancer treatment (9,10).

After linking data from cancer registries and cohort studies on older adults, we conducted a population-based study (the INCAPAC study) to identify determinants of functional decline in older subjects with cancer.

Methods

Study population

The French department of Gironde (1.5 million inhabitants) is covered by four cancer registries: three site-specific (the mesothelioma, the central nervous system and the hematological malignancies registries) and a general population-based (recording all other tumors) registry. In addition, three cohorts were initiated in Gironde on cerebral and functional aging that enroll subjects aged 65 years and over: the PAQUID study (1998) (11), the 3-City study (1999) (12), and the AMI study (2007) (13). In these

cohorts, a large amount of individual data on the participants has been collected longitudinally over the different times of follow-up, conducted every two or three years.

We merged data from the cancer registries and the cohorts to identify older subjects with cancer. We included subjects i) aged 65 years and over from one of the three cohorts, ii) alive on January 1st 2005 (common start date for tumor recording) and resident in Gironde, and iii) with a validated cancer diagnosis recorded in one of the cancer registries from January 1st 2005 to December 31st 2014. We included all invasive malignant tumors (including skin tumors) and benign tumors of the central nervous system. For patients with multiple tumors, only one was considered: either the first one diagnosed if there were several tumors with a minimum of a 6 months interval between their diagnosis, or the one with the worse prognosis if there were several tumors diagnosed within 6 months.

In order to not consider information concerning patients' characteristics that was too old, subjects with a delay between the last completed cohort follow-up visit before the cancer diagnosis and the diagnosis of cancer equal or superior to 6 years were excluded.

Outcomes

Disability was measured by the Instrumental Activities of Daily Living (IADL) (14) and the Activities of Daily Living (ADL) (15) scales. The two scales measure the ability to perform activities in a given environment. The IADL scale contains five items for men and eight items for women related to using a telephone, shopping, preparing meals (women only), cleaning the house (women only), doing the laundry (women only), using means of transport to move outside, taking medications, and handling financial matters. The ADL scale contains six items measuring basic activities related to bathing, dressing, using toilets, transferring, continence and feeding. Continence is considered more as an impairment than a disability, and it is usually not taken into account to measure ADL limitations (16). ADL limitation was therefore measured based on the remaining five items.

A subject was considered as dependent (on ADL or IADL) if he could not perform at least one activity of the scale without a given level of assistance, as defined by authors of the scale. For the item '*use of transportation*', unlike the original IADL scale, the same threshold (greater than 3) was defined for women and men.

In this study, functional decline was firstly defined as the occurrence of ADL limitation. However, since functional decline occurs gradually and progressively, and because its probability accelerates as death approaches (17), a composite outcome of either occurrence of ADL limitation or death at the post-diagnosis visit was considered (ADL limitation/death). Further, ADL limitation represents a severe stage of disability. In order to include a milder stage in this work, we also considered the IADL limitation level (18). Functional decline was thus also studied as presenting at least one limitation in ADL and/or at least one limitation in IADL (combined IADL/ADL limitation).

Functional decline was measured between the cancer pre-diagnosis visit (last completed follow-up visit before cancer diagnosis) and the cancer post-diagnosis visit (first completed follow-up visit after cancer diagnosis) (Supplementary file).

Variables

Variables were extracted from cohorts and registries at different times: cohort inclusion, pre-diagnosis visit, cancer diagnosis or registries follow-up. We considered demographic and socioeconomic (age at diagnosis, sex, living alone, education), cancer-related (stage at diagnosis, treatment received), smoking habit, health-related (polypharmacy, depressive symptomatology), and additional geriatric-specific characteristics (cognitive impairment or dementia). In our sample, advanced cancer stage was defined by the presence of metastases in solid tumors (except for central nervous system tumors, for which grade was used) and was determined by medical experts for hematological malignancies. The cancer treatment included all treatment types -from surgery to palliative- between cancer diagnosis and the post-diagnosis visit. Polypharmacy was used as a proxy for comorbidities (19). Depressive symptomatology was assessed using the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale (20), a 20-item scale evaluating depressive symptoms during the last week (score ranging from 0 to 60). As previously validated, a score superior or equal to 17 for men and 23 for women denotes a depressive symptomatology (21). Cognitive impairment was evaluated with the mini-mental state examination (MMSE). Subjects were considered as presenting cognitive impairment if their MMSE score was lower than 24 in non-educated subjects and lower than 26 in educated subjects. Dementia was actively screened for in cohort studies and diagnosed using a three-step procedure: 1) a cognitive evaluation made by a

neuropsychologist through a series of psychometric tests, followed by 2) an examination by a senior neurologist for participants suspected of having dementia, and 3) a diagnosis validation by an independent committee of neurologists and geriatricians, based on the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (DSM-IV) criteria for dementia (22).

Besides individual data, we considered the number of general practitioners per 100,000 inhabitants (≤ 79.5 versus > 79.5); these data were provided by a dedicated national institute (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques).

Statistical analysis

According to criteria established by Stuck et al (8) to evaluate evidence in studies on functional status decline, subjects with disability at baseline (ADL or IADL/ADL disability depending on analysis) were excluded.

Logistic regression models were performed for each outcome (ADL limitation, ADL limitation/death, combined IADL/ADL limitation). Variables for the initial multivariate model were chosen based on the literature and were then selected using a stepwise procedure. Because of their recurrence in the literature, age and sex were retained in the final models irrespective of their significance. All models were adjusted on cohort study and delay between pre-diagnosis and post-diagnosis visit or death. Analyses were case-completed.

Because skin tumors other than melanoma have been excluded in the majority of studies in cancer patients (23), sensitivity analyses were performed without taking into consideration these tumors.

The goodness of fit of the final model was evaluated using Hosmer and Lemeshow's test (24).

Analyses were performed with SAS® software version 9.3.

Results

Population characteristics

A total of 486 subjects were included in the study (Figure 1).

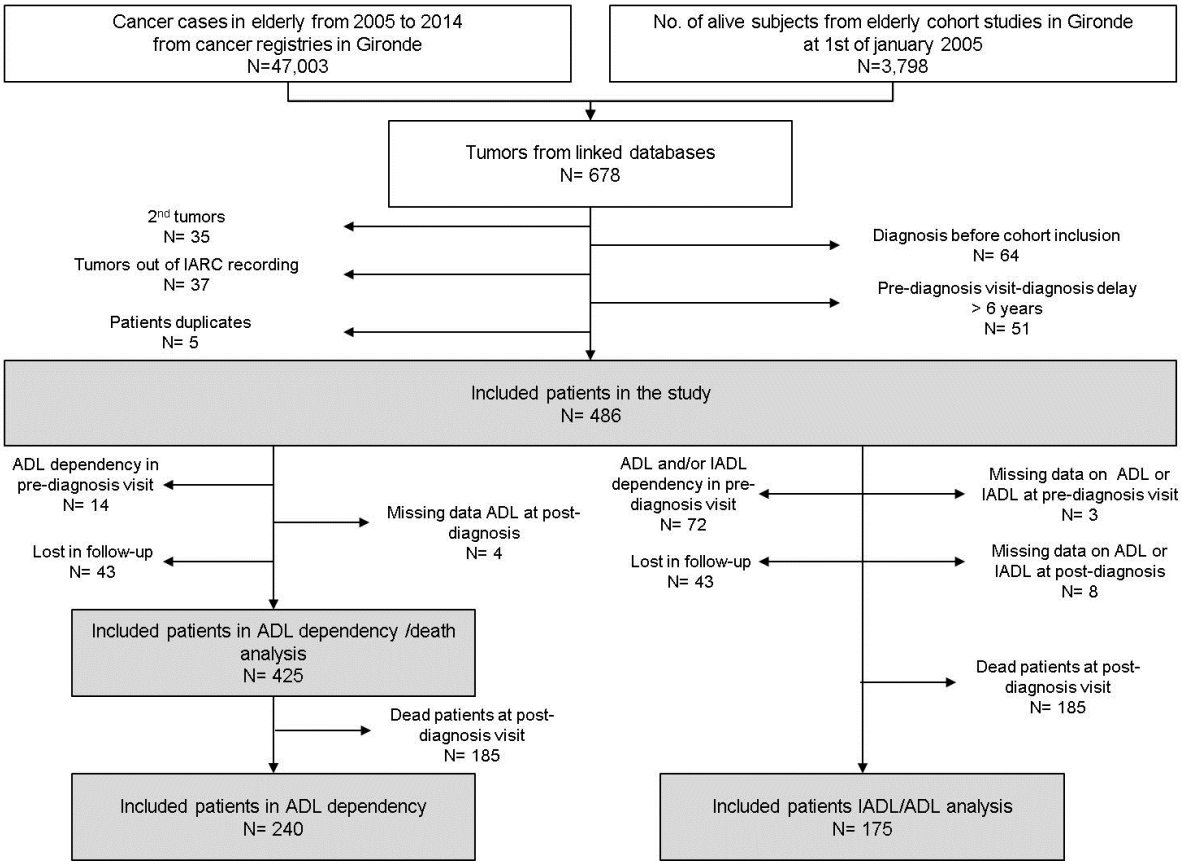


Figure 1. Flow chart of the INCAPAC study

The median age at cancer diagnosis was 83.2 years (Q1=78.8, Q3=87.3). Overall, 55.4% (n=269) of the included subjects were male, 51.4% (n=250) had a higher education than primary school, 61.5% (n=299) were not living alone, 59.1% (n=287) were taking 6 or less daily drugs), 80.2% (n=390) were not presenting depressive symptomatology and 87.0% (n=423) were not presenting neither cognitive impairment nor dementia (Table 1). Over 25% of subjects (n=124) were diagnosed at advanced cancer stage and 76.5% (n=372) received cancer treatment. At the pre-diagnosis visit, 160 (32.9%) subjects were limited for at least one IADL and 34 (7.0%) for at least one ADL. At the post-diagnosis visit, 258 (53.1%) subjects were seen, 43 (8.8%) were lost to follow-up and 185 (38.1%) were dead. After excluding disabled subjects at the pre-diagnosis visit and those with missing data on ADL and/or IADL, 240 subjects were included in the ADL limitation analysis (425 ADL limitation/death analysis) and 175 in the combined IADL/ADL limitation analysis (Figure 1). The median delay between the pre- and post-diagnosis visits or death was 2.4 years (Q1=2.0, Q3=2.9). The median delay between pre- and post-diagnosis visits was 2.6

years (Q1=2.2, Q3=3.0). The median delay between cancer diagnosis and post-diagnosis visit was 1.2 years (Q1=0.6, Q3=1.8).

Table 1. Population characteristics in the INCAPAC study (n=486)

Characteristics	n	(%)
Age at cancer diagnosis		
65-79	141	(29.0)
80-84	156	(32.1)
85+	189	(38.9)
Sex		
Men	269	(55.4)
Women	217	(44.6)
Education		
Primary school or less	236	(48.6)
Higher than primary school	250	(51.4)
Living alone (pre-diagnosis visit)		
No	299	(61.5)
Yes	187	(38.5)
Smoking status (pre-diagnosis visit)		
Non-smoker	261	(53.7)
Current or former smoker	212	(43.6)
Unknown	13	(2.7)
Polypharmacy (pre-diagnosis visit)		
≤ 6	287	(59.1)
> 6	196	(40.3)
Unknown	3	(0.6)
Depressive symptomatology (pre-diagnosis visit)		
No	390	(80.2)
Yes	47	(9.7)
Unknown	49	(10.1)
IADL dependency (pre-diagnosis visit)		
No	319	(65.6)
Yes	160	(32.9)
Unknown	7	(1.5)
ADL dependency (pre-diagnosis visit)		
No	451	(92.8)
Yes	34	(7.0)
Unknown	1	(0.2)
Cognitive impairment or dementia (pre-diagnosis visit)		
No	423	(87.0)
Yes	61	(12.6)
Unknown	2	(0.4)
Number of general practitioners for 100,000 inhabitants in place of residence at diagnosis		
≤ 79.5	133	(27.4)
> 79.5	353	(72.6)
Advanced stage at diagnosis		
No	300	(61.7)
Yes	124	(25.5)
Unknown	62	(12.8)
Cancer treatment received		
Yes	372	(76.5)
No	78	(16.1)
Unknown	36	(7.4)

Determinants of disability (Table 2)

Among subjects having a post-diagnosis visit, 72 (27.9%) presented IADL limitation at the pre-diagnosis visit and 116 (45.0%) at the post-diagnosis visit. For ADL, 14 (5.4%) and 33 (12.8%) subjects presented limitation pre- and post-diagnosis, respectively (Figure 2).

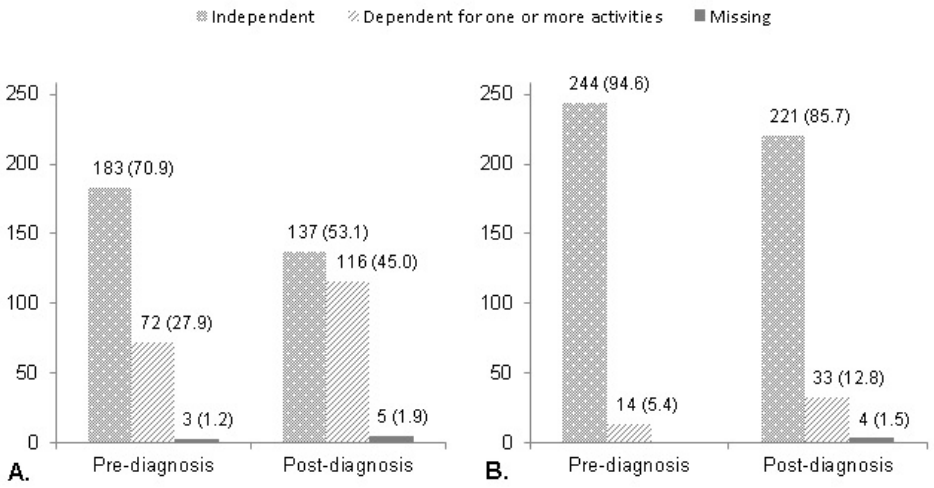


Figure 2. Repartition (%) of independent and dependent older subjects with cancer (n=258) at pre-diagnosis and post-diagnosis visits for IADL (A) and ADL (B), INCAPAC study

In the final multivariate model on the occurrence of ADL limitation, oldest old people (OR=18.3; 95% CI=3.7-90.9), those with cognitive impairment or dementia at the pre-diagnosis visit (OR=8.3; 95% CI=2.6-27.0) and those with advanced stage at diagnosis (OR=4.7; 95% CI=1.3-16.7) were those with a higher odd to ADL limitation. In the complementary analysis studying the occurrence of ADL limitation or death, depressive symptomatology and cancer treatment were also associated.

In the analysis evaluating combined IADL/ADL limitation, subjects with a higher education than primary school (OR=0.4 95% CI=0.2-0.9) were at lower odd to combined, while oldest old (OR=3.3 95% CI=1.3-8.7) and those taking 6 or more daily drugs (OR=2.3 95% CI=1.0-5.2) were at higher odd.

After exclusion of subjects with skin tumors other than melanoma, stage at diagnosis did not remain significant in the analysis of ADL limitation, and polypharmacy did not remain significant in the analysis of combined IADL/ADL limitation.

Table 2. Determinants of disability in the older subjects with cancer, the INCAPAC study

	ADL dependency (n=229)			ADL dependency or death (n=397)			ADL and/or IADL dependency (n=171)		
	OR[1]	95% CI	p-value	OR[2]	95% CI	p-value	OR[3]	95% CI	p-value
Age at diagnosis (years)			0.0013			0.0015			0.0021
65-79	1.0	-		1.0	-		1.0	-	
80-84	4.7	[1.0-22.3]		1.3	[0.7-2.5]		0.6	[0.2-1.7]	
85+	18.3	[3.7-90.9]		3.1	[1.6-6.1]		3.3	[1.3-8.7]	
Sex			0.1773			0.4453			0.4305
Male	1.0	-		1.0	-		1.0	-	
Female	2.4	[0.7-8.5]		1.3	[0.7-2.4]		1.4	[0.6-3.4]	
Education									0.0272
Primary school or less							1.0	-	
Higher than primary school							0.4	[0.2-0.9]	
Polypharmacy (pre-diagnosis visit)									0.0473
<6							1.0	-	
≥6							2.3	[1.0-5.2]	
Depressive symptomatology (pre-diagnosis visit)						0.0179			
No				1.0	-				
Yes				1.0	[0.4-2.4]				
Unknown				6.7	[1.8-25.1]				
Cognitive impairment or dementia (pre-diagnosis visit)			0.0004			0.0007			
No	1.0	-		1.0	-				
Yes	8.3	[2.6-27.0]		2.9	[1.6-5.4]				
Advanced stage at diagnosis			0.0465			<0.0001			
No	1.0	-		1.0	-				
Yes	4.7	[1.3-16.7]		9.2	[5.0-16.7]				
Unknown	2.6	[0.5-13.7]		2.5	[1.2-5.3]				
Treatment received						0.0139			
Yes				1.0	-				
No				2.9	[1.1-5.9]				
Unknown				1.4	[0.5-3.7]				

[1] *Adjusted on smoking status, cohort study and delay between pre-diagnosis and post-diagnosis visit or death*
[2] *Adjusted on smoking status, depressive symptomatology, treatment, cohort study and delay between pre-diagnosis and post-diagnosis visit*
[3] *Adjusted on smoking status, cohort study and delay between pre-diagnosis and post-diagnosis visit*
Abbreviations: ADL= activities of daily living; IADL= instrumental activities of daily living; OR= odd ratio; CI= confidence interval.

Discussion

In this population-based study, we identified as determinants of functional decline in older people with cancer older age (more than 85 years), cognitive impairment or dementia, and advanced stage at diagnosis; these factors were independently associated with ADL limitation (severe disability), whether death was considered or not/regardless of death. Receiving cancer treatment was associated to ADL limitation only when death was taken into account. Age, education and polypharmacy were associated ADL and/or IADL limitation (severe or mild disability).

Very few studies have specifically examined the functional decline of older cancer patients in an unselected cancer population. Our population sample was not selected by access to cancer care and was mainly free of disability before cancer diagnosis. Prevalence of IADL (27.9%) and ADL (5.4%) limitation before cancer diagnosis in our study was consistent with that in the literature in older people (IADL disability from 12 to 47% and ADL disability from 5 to 18.3%) (4). After cancer diagnosis, the prevalence of disability increased significantly and reached 45% and 13% as measured by IADL and ADL scales, respectively.

In this study, oldest old had a higher likelihood of functional decline, which is consistent with results in specific reports on older cancer patients (25,26) and literature on general older population (6–8). Sex was not associated to functional decline. However, results regarding sex on literature are less consistent: while some studies reported higher risk of ADL limitation in women that may be explained because women survived longer with disability (27–29),others did not report any association for IADL or ADL limitation (7,30). Indeed, the excess risk of disability in women seems to be present especially in the beginning of the disablement process (7). Then, cognitive impairment or dementia was associated with a higher risk of ADL limitation, which is consistent with reports in the literature (7,31). Cognitive impairment or dementia explained a higher risk of ADL limitation, as cognitive functions are required to perform daily living activities (32). Our results suggest that cancer stage at diagnosis is also associated to functional decline, which is understudied in the literature. Even if some studies reported correlation between cancer stage and functional status depending on cancer type (26), few studied the association between cancer stage and functional decline. To our knowledge, only one recent study has reported the association between stage and ADL limitation (27). The association between cancer treatment and disability or death could result on the

association between treatment and death. The polypharmacy and functional decline association, frequently reported in the older population (8), has recently been reported in cancer patients (27). Considering this result, we can ask if functional decline directly resulted to medication or if medication reflected the presence of multiple comorbidities in charge of disability, probably both. Finally, we showed a lower risk of mild or severe disability in high educated subjects. High education as a protective factor of disability was known in the literature on older people for ADL limitation (7,8) but reported mostly in non-adjusted models (6). This result could be explained by different health behavior by educational level (33,34).

This study had some limitations. Firstly, knowing that the competing-risk of death is important in the older people (35), the best way to take it into account would have been to perform analyses using multi-state models (36). Since multi-state models did not converge in our sample, we chose to use composite outcomes of disability or death. Indeed, some studies have reported that functional decline slightly accelerates as death approaches, particularly in cancer patients, and using composite outcomes enables to take this information into account (17,37,38). Secondly, we cannot extrapolate our results by cancer site while some publications reported that functional decline in ADL decreased for only some cancer types. Finally, we cannot eliminate other potential factors confounders not taken into account such as physical and social activity (39–43) or visual or hearing impairment.

The use of linked databases from cancer registries and population-based cohorts represents the main strength of this study. The use of data from cancer registries allowed us to have exhaustive, objective and validated cancer cases. Contrary to other studies often excluding cancer cases regarding specific characteristics such as type of care facility (e.g. hospital type), comorbidities or frailty (e.g. hospital cohort studies, clinical trials), we included a more extensive sample of subjects with cancer. Sex distribution in our sample was similar to that reported for the older people with cancer in France (44). Then, the cohorts allowed obtaining individual socioeconomic data, health-related data such as depressive symptomatology and provided geriatric-specific data about disability and dementia. In this study, disability was measured using several instruments (IADL, ADL). Dementia was actively screened and then validated by a committee of experts and its prevalence was close to prevalence of dementia in Europe (45,46).

To conclude, our findings demonstrate that, even if cancer is a risk factor for functional decline and an important cause of comorbidity, other factors can also independently impact on disability in the older people with cancer. Since the population of older adults is growing, prevention actions are needed for selected subpopulations (oldest old, subjects with a low socioeconomic level) with a higher risk of disability after a cancer diagnosis.

References

1. He W GD, Kowal P, U.S. Census Bureau, International Population Reports, P95/16-1. An aging world: 2015. U.S. Government Publishing Office. Washington, DC; 2016.

2. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, et al. Geriatric Syndromes: Clinical, Research, and Policy Implications of a Core Geriatric Concept. J Am Geriatr Soc. 2007;55(5):780‑91.

3. Tabue-Teguo M, Grasset L, Avila-Funes JA, et al. Prevalence and Co-Occurrence of Geriatric Syndromes in People Aged 75 Years and Older in France: Results From the Bordeaux Three-city Study. J Gerontol Ser A [Internet].

4. Kane RL, Shamliyan T, Talley K, et al. The association between geriatric syndromes and survival. J Am Geriatr Soc. 2012;60(5):896‑904.

5. Minaire P. Disease, illness and health: theoretical models of the disablement process. Bull World Health Organ. 1992;70(3):373‑9.

6. Van der Vorst A, Zijlstra GAR, Witte ND, et al. Limitations in Activities of Daily Living in Community-Dwelling People Aged 75 and Over: A Systematic Literature Review of Risk and Protective Factors. PloS One. 2016;11(10):e0165127.

7. Pérès K, Verret C, Alioum A, et al. The disablement process: factors associated with progression of disability and recovery in French elderly people. Disabil Rehabil. 2005;27(5):263‑76.

8. Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, et al. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. Soc Sci Med 1982. 1999;48(4):445‑69.

9. Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, et al. Functional Decline in Older Patients With Cancer Receiving First-Line Chemotherapy. J Clin Oncol. 2013;31(31):3877‑82.

10. Rønning B, Wyller TB, Jordhøy MS, et al. Frailty indicators and functional status in older patients after colorectal cancer surgery. J Geriatr Oncol. 2014;5(1):26‑32.

11. Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. Int J Epidemiol. 1994;23(6):1256‑61.

12. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology. 2003;22(6):316‑25.

13. Pérès K, Matharan F, Allard M, et al. Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. BMC Public Health. 2012;12:558.

14. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. The Gerontologist. 1969;9(3):179‑86.

15. Katz S, Downs TD, Cash HR, et al. Progress in development of the index of ADL. The Gerontologist. 1970;10(1):20‑30.

16. Spector WD, Fleishman JA. Combining activities of daily living with instrumental activities of daily living to measure functional disability. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 1998;53(1):S46-57.

17. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. J Am Geriatr Soc. 2003;51(4):451‑8.

18. Barberger-Gateau P, Rainville C, Letenneur L, et al. A hierarchical model of domains of disablement in the elderly: a longitudinal approach. Disabil Rehabil. 2000;22(7):308‑17.

19. Schneeweiss S, Seeger JD, Maclure M, et al. Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data. Am J Epidemiol. 2001;154(9):854‑64.

20. Radloff L. The CES-D Scale A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. Applied Psychological Measurement. 1977;1(3):385‑401.

21. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for epidemiologic studies-depression scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. Psychiatr Psychobiol. 1989;4(3):163‑6.

22. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

23. Eide MJ, Krajenta R, Johnson D, et al. Identification of Patients With Nonmelanoma Skin Cancer Using Health Maintenance Organization Claims Data. Am J Epidemiol. 2010;171(1):123‑8.

24. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, et al. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. Stat Med. 1997;16(9):965‑80.

25. Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2007;25(14):1824‑31.

26. Garman KS, Cohen HJ. Functional status and the elderly cancer patient. Crit Rev Oncol Hematol. 2002;43(3):191‑208.

27. Van Abbema D, van Vuuren A, van den Berkmortel F, et al. Functional status decline in older patients with breast and colorectal cancer after cancer treatment: A prospective cohort study. J Geriatr Oncol. 2017;8(3):176‑84.

28. Li LW, Zhang J, Liang J. Health among the oldest-old in China: Which living arrangements make a difference? Soc Sci Med. 2009;68(2):220‑7.

29. Freedman VA, Martin LG, Schoeni RF, et al. Declines in late-life disability: The role of early- and mid-life factors. Soc Sci Med. 2008;66(7):1588‑602.

30. Boult C, Kane RL, Louis TA, et al. Chronic conditions that lead to functional limitation in the elderly. J Gerontol. 1994;49(1):M28-36.

31. Black SA, Rush RD. Cognitive and functional decline in adults aged 75 and older. J Am Geriatr Soc. 2002;50(12):1978‑86.

32. Desai AK, Grossberg GT, Sheth DN. Activities of daily living in patients with dementia: clinical relevance, methods of assessment and effects of treatment. CNS Drugs. 2004;18(13):853‑75.

33. Margolis R. Educational Differences in Healthy Behavior Changes and Adherence Among Middle-aged Americans. J Health Soc Behav. 2013;54(3):353‑68.

34. Cutler DM, Lleras-Muney A. Understanding differences in health behaviors by education. J Health Econ. 2010;29(1):1‑28.

35. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing Risk of Death: An Important Consideration in Studies of Older Adults: COMPETING RISK OF DEATH IN STUDIES OF OLDER ADULTS. J Am Geriatr Soc. avr 2010;58(4):783‑7.

36. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. Stat Med. 20 mai 2007;26(11):2389‑430.

37. Lunney JR. Patterns of Functional Decline at the End of Life. JAMA. 2003;289(18):2387.

38. Chen J-H, Chan D-CD, Kiely DK, et al. Terminal trajectories of functional decline in the long-term care setting. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62(5):531‑6.

39. Landi F, Onder G, Carpenter I, et al. Physical activity prevented functional decline among frail community-living elderly subjects in an international observational study. J Clin Epidemiol. 2007;60(5):518‑24.

40. Stessman J. Physical Activity, Function, and Longevity Among the Very Old. Arch Intern Med. 2009;169(16):1476.

41. Avlund K, Lund R, Holstein BE, et al. The Impact of Structural and Functional Characteristics of Social Relations as Determinants of Functional Decline. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2004;59(1):S44‑51.

42. Moritz DJ, Kasl SV, Berkman LF. Cognitive functioning and the incidence of limitations in activities of daily living in an elderly community sample. Am J Epidemiol. 1995;141(1):41‑9.

43. Shah RC, Buchman AS, Leurgans S, et al. Association of total daily physical activity with disability in community-dwelling older persons: a prospective cohort study. BMC Geriatr. 2012 [Internet].

44. Institut national du cancer. Les cancers en France, édition 2016. Les Données; 2016.

45. Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. Eur Neuropsychopharmacol. 2005;15(4):463‑71.

46. Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. 2013;9(1):63‑75.e2.

5.2. Déterminants de la survie globale

Au cours des dernières années, les avancées en termes de dépistage, de diagnostic et de traitement ont permis d'assister à une augmentation de la survie chez ces patients (164,165). Toutefois, de nombreuses études mettent en évidence des disparités en termes de survie chez les patients atteints d'un cancer, notamment chez les sujets âgés. L'identification et la compréhension de ces disparités doit permettre de guider les politiques de santé et de mettre en place des programmes dans le but de les réduire.

5.2.1. Revue de la littérature sur les déterminants de la survie chez les personnes âgées atteintes d'un cancer

5.2.1.1. Introduction

A notre connaissance, aucune revue de la littérature n'a été menée afin de synthétiser les différents facteurs identifiés comme jouant un rôle sur la survie des patients âgés atteints d'un cancer. Suite à ce constat, une revue de la littérature a donc été menée afin d'identifier les facteurs démographiques, socio-économiques, cliniques et relatifs aux soins de la survie chez les personnes âgées atteintes d'un cancer.

5.2.1.2. Méthodes

Une synthèse systématique de la littérature a été menée dans les bases PubMed et Scopus à partir des MESH termes suivants : ("Neoplasms/mortality"[Majr]) AND (("Aged"[Majr]) OR ("Aged, 80 and over"[Mesh])) AND (("Socioeconomic Factors"[Mesh]) OR ("Healthcare Disparities"[Mesh]) OR ("Health Status Disparities"[Mesh]) OR ("Health Services Accessibility"[Mesh])) AND ("2005/01/01"[Date - Publication] : "2015/08/31"[Date - Publication]). Cette recherche a été limitée aux articles publiés en français ou en anglais entre janvier 2005 et aout 2015. Ont été incluses 1) les études populationnelles, 2) portant sur les déterminants de la survie (survie ou mortalité à court terme exclues), 3) chez des sujets atteints d'un cancer, 4) âgés de 65 ans et plus. Les études de cas, les essais cliniques et les revues de la littérature ont été exclus.

Les informations relatives à chaque étude ont été extraites puis synthétisées. Une même étude ayant pu donner lieu à plusieurs analyses, lors de stratifications notamment, les résultats concernant les déterminants de la survie ont été exprimés en nombre d'analyses et non en nombre d'études. Lorsque les analyses ont été réalisées sur l'ensemble de la population d'étude puis sur des sous-groupes, seuls les premiers ont été considérés. De même, lorsque les auteurs présentaient les résultats des analyses univariées et les résultats des analyses multivariées, seuls les derniers ont été pris en compte.

5.2.1.3. Résultats

La recherche bibliographique a permis d'identifier 476 articles, parmi lesquels 45 articles ont été inclus. Ces articles portaient tous sur des études de cohortes rétrospectives menées aux Etats-Unis à partir de bases médico-administratives (Medicare) et des registres des cancers (Surveillance, Epidemiology and End Results program). Le cancer du sein (n=12) et le cancer colorectal (n=9) étaient les deux localisations les plus étudiées. Plus de la moitié d'entre elles incluaient des patients âgées de 65 ans et plus alors que les autres incluaient des patients plus âgés.

Les études portaient principalement sur la survie (n=42) définie le plus souvent comme le délai entre le diagnostic et le décès ou la date de dernières nouvelles (43,45,47,49,50,54–58,68,77,79,90,91,166–177) mais également, dans certaines études, comme le délai entre la date de chirurgie et la date de décès ou de dernières nouvelles (63,178,179). Les autres études portaient sur la mortalité (n=3).

La survie spécifique a été étudiée dans 31 études (32 analyses) et la survie ou mortalité globale dans 30 études (36 analyses). Peu d'analyses portant sur la survie ou la mortalité due à une autre cause que le cancer (n=6), les résultats concernant cet évènement n'ont pas été présentés (52,168,171,173,180,181).

Plusieurs facteurs associés à la survie spécifique ou globale ont pu être mis en évidence (Figure 15). Dans les études, le genre et le statut marital étaient associés à la survie spécifique et à la survie globale ; les femmes et les sujets mariés ayant une meilleure survie (45,50–52,54,55,63,64,68,71,72,79,167,182). L'administration d'un traitement était également associée à une meilleure survie (45,57,63,169), ainsi que le volume de procédures de l'hôpital, mais ce dernier a été étudié pour la survie globale uniquement (51,89). Un âge avancé (43,49–52,54–58,63,64,71,79,166–168), la présence de comorbidités ou un score de comorbidité élevé (43,50–52,54,55,58,63,64,71,79,85,166–168,172,182), un stade avancé au diagnostic (43,49–52,54–58,63,64,71,77,79,166,167) ou encore un grade faible (49–51,56,64,71,79) ont été identifiés comme étant associés à une survie spécifique et globale moins bonnes. De façon générale, un faible revenu (45,50,52,54,58,77,79,166,167,182) et un faible niveau socio-économique (55,58,71,79,182) augmentaient le risque de décès, que ce soit en survie spécifique ou en survie globale. Les patients vivant sous le seuil de pauvreté présentaient une plus faible survie globale (45,50,52,58,64,79) alors que les résultats concernant la survie spécifique ne permettaient pas de conclure à une association (45,50,52,58,63,64,79,182). Enfin, les résultats concernant le niveau d'éducation autant en survie globale qu'en survie spécifique ne permettaient pas de conclure (43,52,58,64,79,182).

D’autres facteurs ont également été étudiés dans la littérature (lieu de résidence, type de centre de soins…) mais leur étude étant rare, aucune conclusion n’a pu être établie.

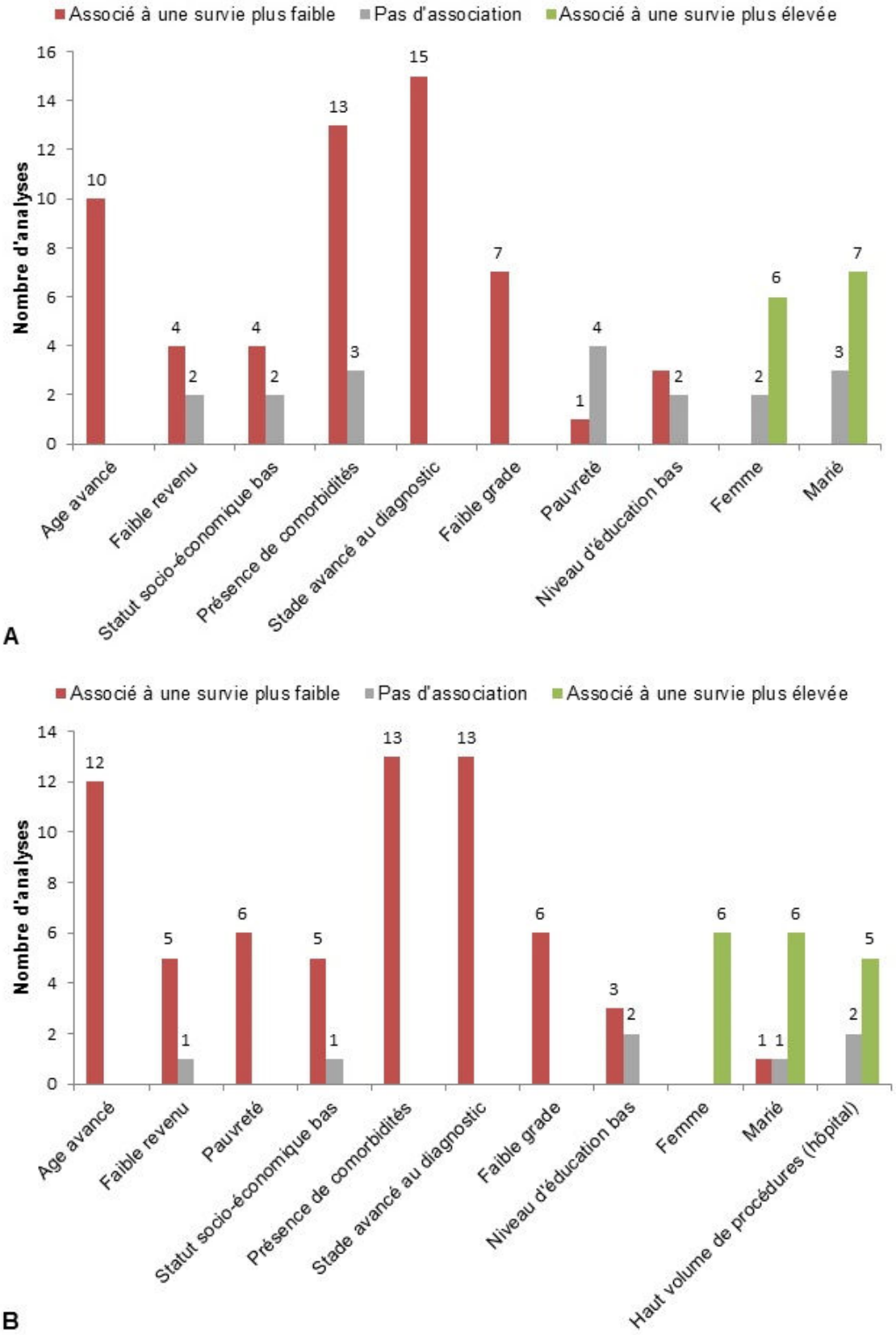


Figure 15 : Principaux déterminants de A) la survie spécifique (32 analyses), B) la survie globale (36 analyses) étudiés dans la littérature, synthèse systématique de la littérature, 2005-2015

5.2.1.4. Discussion

Cette revue de la littérature a permis d'identifier un certain nombre de facteurs associés à la survie (spécifique et globale) chez les sujets âgés atteints d'un cancer.

Parmi les facteurs étudiés, le niveau d'éducation, le revenu et le niveau de pauvreté étaient essentiellement mesurés à partir de données agrégées issues du recensement de la population. Aucun consensus n'existant sur la donnée qu'il est préférable d'utiliser dans l'étude des disparités de santé, certains auteurs utilisaient une variable composite, le statut socio-économique, construit à partir du niveau d'éducation, du revenu et du niveau de pauvreté. Les variables composites permettent alors de prendre en compte plusieurs dimensions mais ont aussi pour limite de conduire à une perte d'information. L'utilisation de données agrégées s'explique principalement par le manque de disponibilité de données individuelles. Dans cette situation, les données agrégées sont alors utilisées comme proxy des données individuelles (183,184). Malgré la présence de données agrégées dans de nombreuses études, peu d'entre elles rapportaient la mise en place de modèles multi-niveaux lors des analyses statistiques (77,89,170,173,175,178,179,185–187). Lors de l'utilisation de données agrégées, les individus sont regroupés dans des entités plus grandes comme la commune ou l'aire de résidence, par exemple. Cet ensemble forme alors un système hiérarchique constitué de plusieurs niveaux. Par conséquent, analyser des données réparties sur plusieurs niveaux en un seul est inadapté et peut conduire à biaiser les résultats (131,188,189). Des méthodes statistiques existent pour prendre en compte les données issues de plusieurs niveaux (190), toutefois si les différents groupes sont constitués de peu de sujets ces méthodes peuvent se révéler inefficaces.

De façon générale, les facteurs étudiés variaient peu entre les études ce qui s'explique principalement par les sources de données identiques à toutes ces études (191,192). Mis à part la présence de comorbidités, aucune de ces études ne prenaient en compte la présence de syndromes gériatriques tels que la démence, la dépendance ou encore la fragilité. La prise en compte de tels facteurs semble toutefois importante compte tenu de leur association avec la survie chez les personnes âgées. En effet, une revue de la littérature sur le sujet rapporte une association entre la présence de syndromes gériatriques et un risque de décès plus élevé chez les sujets âgés (8).

5.2.1.5. Publication

Ce travail a donné lieu à un article accepté dans Journal of Geriatric Oncology (193).

5.2.2. Objectif

La synthèse systématique de la littérature a permis d'identifier plusieurs facteurs associés à la survie chez les patients âgés atteints d'un cancer. Elle a également permis de mettre en évidence plusieurs limites des études sur le sujet, à savoir i) leur manque de diversité géographique, ii) la prise en compte de facteurs socio-économiques issus de données agrégées et pour lesquelles une analyse appropriée n'a pas toujours été menée ou rapportée, iii) le manque de considération de données spécifiques aux personnes âgées identifiées dans la littérature comme associées à la survie des sujets âgés.
Afin de pallier aux limites identifiées et d'apporter de nouveaux résultats sur le sujet, nous nous sommes donc intéressés aux déterminants de la survie globale chez les sujets âgés inclus dans l'étude INCAPAC.

5.2.3. Méthodes

5.2.3.1. Evènement d'intérêt et facteurs étudiés

L'évènement d'intérêt était la survie globale mesurée entre le diagnostic de cancer et le décès ou, le cas échéant, le 31 juillet 2017.
Les facteurs étudiés étaient l'âge au diagnostic, le sexe, le niveau d'éducation, le fait de vivre seul, le revenu mensuel du foyer, le statut tabagique, la polymédication, la santé subjective, la symptomatologie dépressive, la présence d'un déficit cognitif ou d'une démence, l'APL, le stade de cancer au diagnostic et le traitement lié au cancer, spécifique ou non. Ils ont été déterminés en fonction de la littérature et de leur disponibilité dans le projet.

5.2.3.2. Analyses statistiques

Compte tenu de la prise en compte de l'APL, mesurée au niveau de la commune, des analyses multiniveaux à l'aide de modèles à fragilité partagée ont été menées. Pour débuter, le « modèle vide » a été testé. Puis, des analyses univariées ont été réalisées à partir de modèles multiniveaux. La variance des effets aléatoires n'étant significative pour aucun des modèles et ne différant pas du modèle vide, aucune corrélation intra-groupe n'a été mise en évidence. Par conséquent, les analyses statistiques ont consisté en des modèles statistiques « classiques ».
Les analyses statistiques ont été réalisées à partir de modèles de Cox à risques proportionnels. La proportionnalité des risques a été testée pour toutes les variables énoncées précédemment graphiquement puis statistiquement à l'aide d'un terme d'interaction entre le temps et la variable considérée. Le choix des variables dans le modèle multivarié de départ a été réalisé à partir de la littérature puis les variables ont été

sélectionnées par une procédure pas à pas descendante afin d'établir le modèle final. Pour chaque variable retirée du modèle, la confusion a été contrôlée par le calcul de la variation relative entre le modèle ajusté et le modèle brut. Compte tenu de leur importance, l'âge au diagnostic, le sexe et le stade de cancer au diagnostic ont été conservés dans les modèles successifs quelle que soit leur significativité. Enfin, les interactions entre les variables ont été testées dans le modèle final. Toutes les analyses ont été ajustées sur la cohorte d'appartenance et réalisées sur cas complets.

Le niveau d'éducation et le revenu mensuel du foyer étant corrélés, les deux variables n'ont pas pu être incluses dans les mêmes modèles. De même pour la polymédication et la santé subjective qui étaient également corrélées. Deux analyses ont donc été réalisées. Le modèle initial de l'analyse principale prenait en compte l'âge au diagnostic, le sexe, le niveau d'éducation, le fait de vivre seul, le statut tabagique, la polymédication, la symptomatologie dépressive, la présence d'un déficit cognitif ou d'une démence, le stade de cancer et le traitement lié au cancer. Le modèle initial de l'analyse secondaire comprenait le revenu mensuel du foyer à la place du niveau d'éducation et la santé subjective à la place de la polymédication.

Une analyse de sensibilité a été réalisée en excluant les tumeurs de la peau (autres que les mélanomes).

Les analyses ont été réalisées à partir des packages Survival et Frailtypack du logiciel R et du logiciel SAS® version 9.3.

5.2.4. Résultats

5.2.4.1. Description de la population

Les 486 sujets inclus dans l'étude ont été inclus dans l'analyse des déterminants de la survie globale (Figure 16). Ces sujets avaient un âge médian de 83,2 ans au diagnostic de cancer (min=67,8 Q1=78,8 Q3=87,3 max=98,9). Plus de la moitié d'entre eux était des hommes (55,4%) et avait un niveau d'éducation supérieur au primaire (51,4%) (Annexe 7). A la visite précédant le diagnostic de cancer, plus de la moitié d'entre eux ne vivait pas seul (61,5%), était non-fumeur (53,7%) et prenait six médicaments ou moins par jour (59,1%). La grande majorité des sujets ne présentait pas de symptomatologie dépressive (80,2%), de déficit cognitif ou de démence (87,0%) avant le diagnostic de cancer. Concernant la dépendance hiérarchisée, la dépendance légère était la plus fréquente (42,5%). Au diagnostic de cancer, la majorité des sujets vivait en milieu urbain (77,0%). Un quart des sujets a été diagnostiqué à un stade avancé de cancer (25,5%). Les localisations les plus fréquentes étaient le côlon-rectum (16,5%), la peau (autre que les mélanomes) (14,2%) et les hémopathies malignes

(12,8%). Enfin, plus des trois quarts des sujets ont reçu un traitement relatif à leur cancer (76,5%).

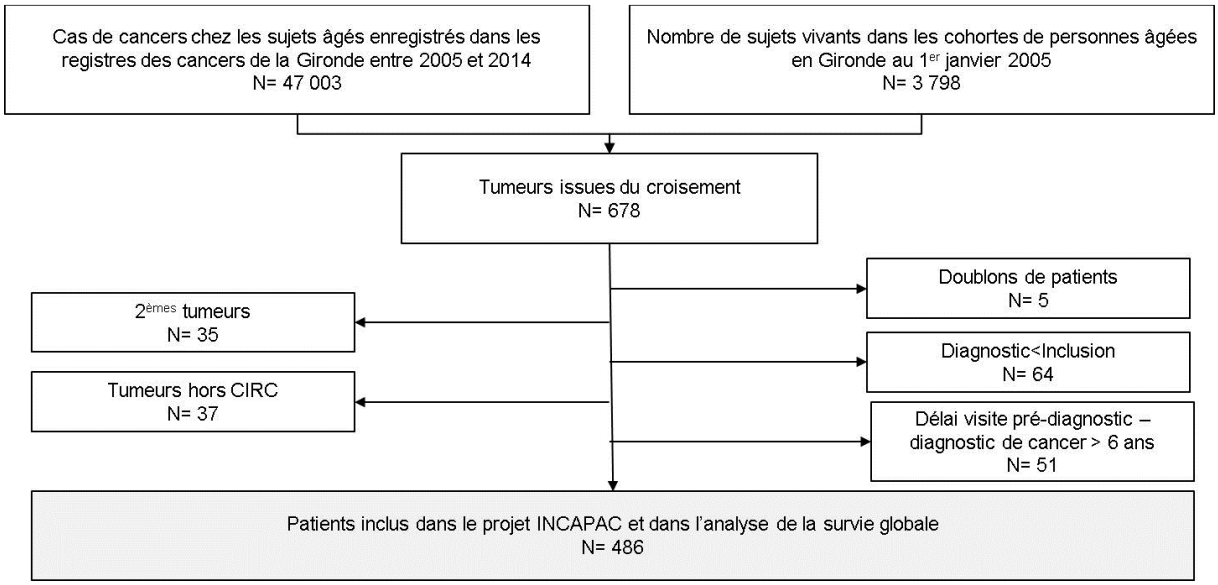


Figure 16 : Flow chart, projet INCAPAC

A la date de point, 293 sujets (60,3%) étaient décédés. Six mois après le diagnostic de cancer la survie globale des sujets était de 77% (Figure 17). Elle était de 66% (IC 95%=62-71) à un an, 57% (IC 95%=53-62) à 2 ans et 41% (IC 95%=37-46) à 5 ans. Chez l'ensemble des sujets inclus, le délai médian de suivi était de 2,2 ans (Q1=0,5 Q3=5,0). Ce délai était de 4,9 ans (Q1=3,0 Q3=7,7) chez les sujets vivants au 31 juillet 2017.

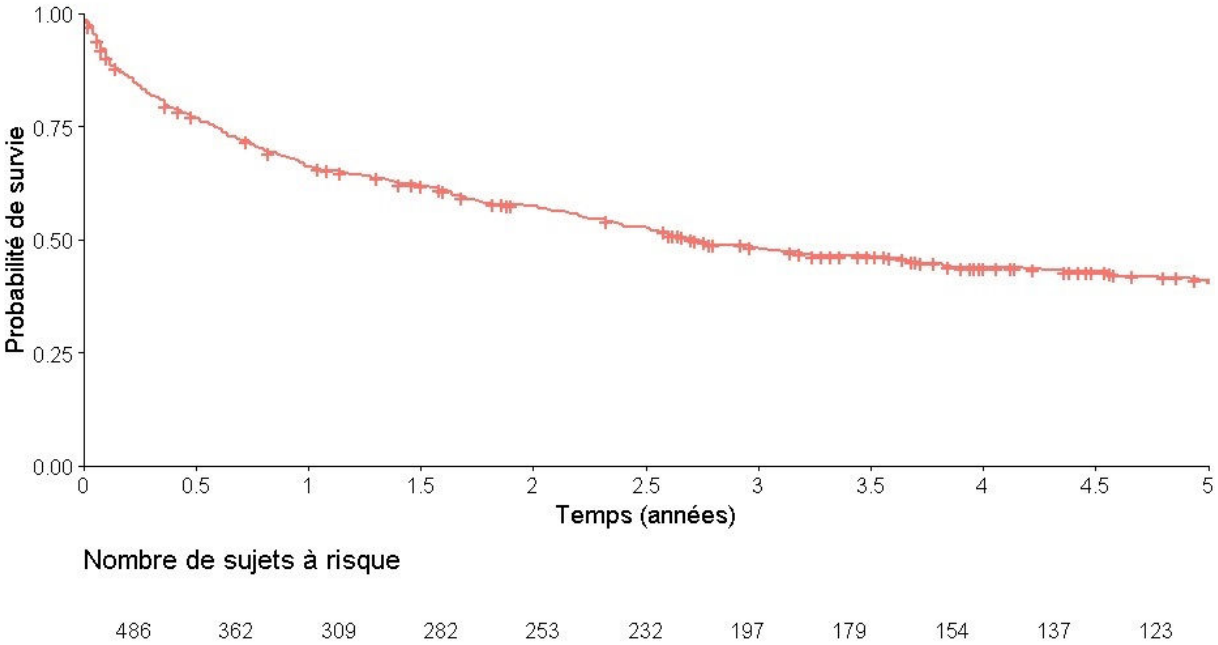


Figure 17 : Survie des sujets inclus dans le projet INCAPAC (n=486)

En analyse univariée, les sujets âgés de 85 ans et plus (p=0,0002) (Figure 18), institutionnalisés (p=0,0041), fumeurs ou anciens fumeurs (p=0,0014), prenant plus de six médicaments par jour (p=0,0013), présentant une dépendance légère, modérée ou lourde (p<0,0001) (Figure 19) et ceux présentant un déficit cognitif ou une démence (p=0,0010) avaient un risque de décès plus élevé (Figure 20) (Tableau 17). Les sujets ayant un niveau d'éducation supérieur au niveau primaire (p=0,0035) et ceux ayant un revenu mensuel du foyer supérieur ou égal à 1 500€ avaient, eux, un risque de décès significativement plus faible. Enfin, les sujets diagnostiqués à un stade avancé (p<0,0001) (Figure 21) et ceux n'ayant pas reçu de traitement lié au cancer (p<0,0001), spécifique ou non, avaient un risque de décès plus élevé.

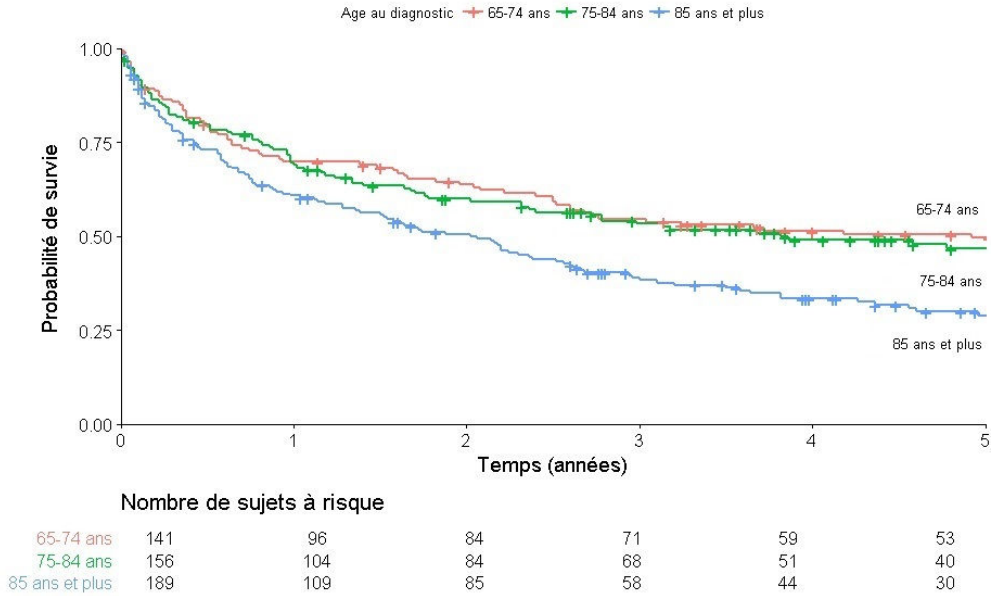


Figure 18 : Survie selon la catégorie d'âge des sujets inclus dans le projet INCAPAC (n=486)

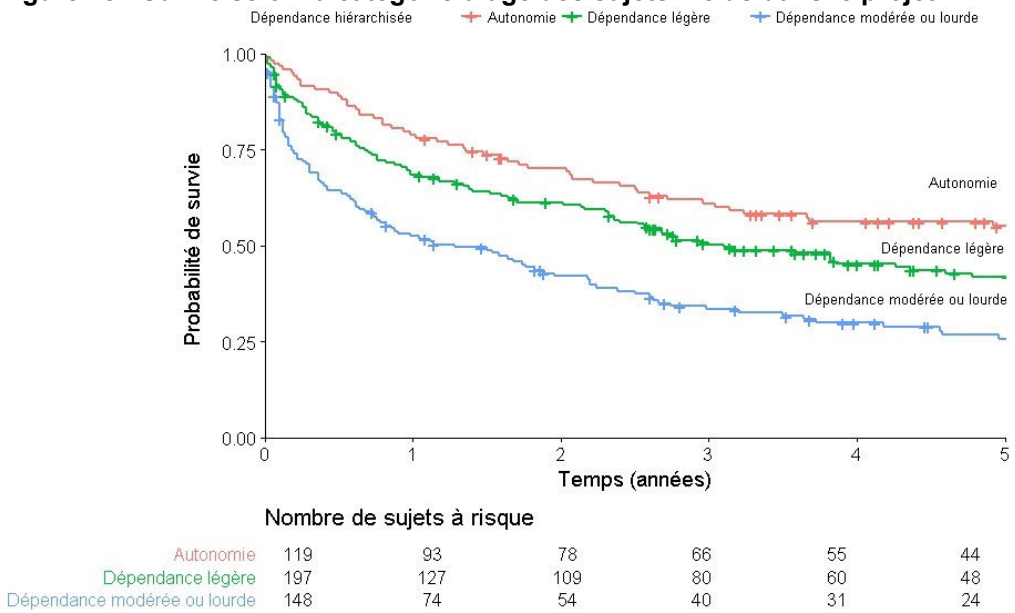


Figure 19 : Survie selon la dépendance des sujets inclus dans le projet INCAPAC (n=464)

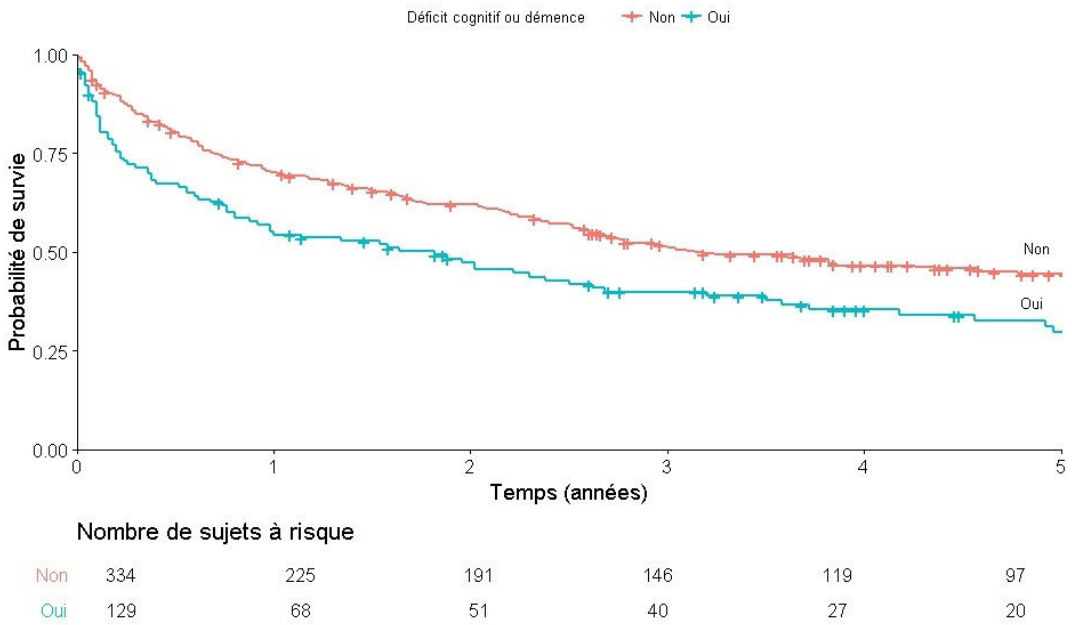


Figure 20 : Survie selon le déficit cognitif et la démence des sujets inclus dans le projet INCAPAC (n=463)

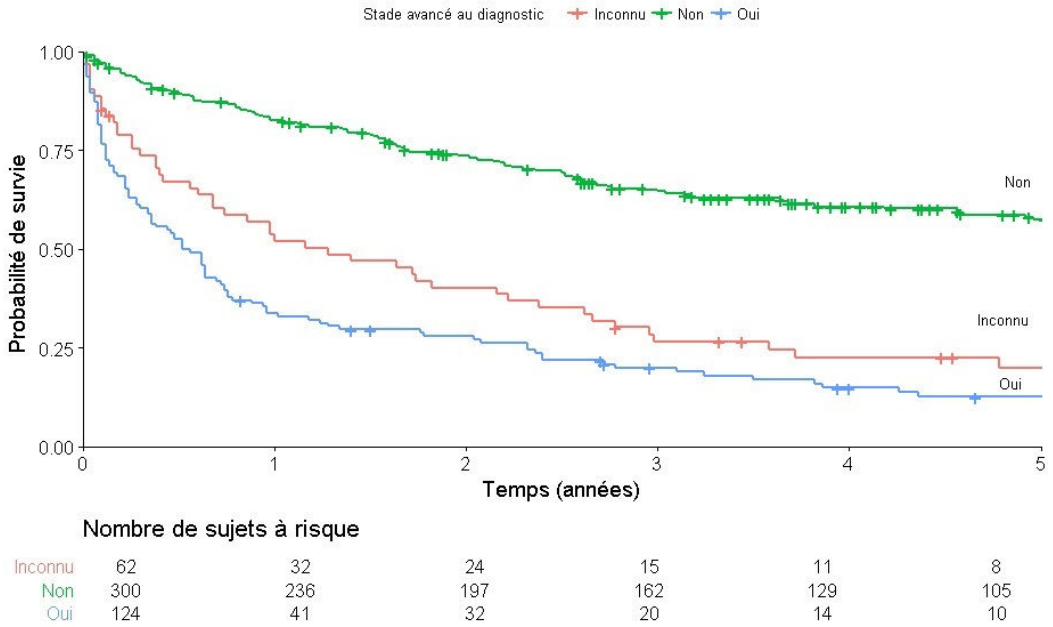


Figure 21 : Survie selon le stade de cancer au diagnostic des sujets inclus dans le projet INCAPAC (n=486)

Tableau 17 : Déterminants de la survie globale, analyses univariées, projet INCAPAC (n=486)

	N	HR	IC à 95 %	p-value
Age au diagnostic de cancer				0,0002
[65-80[	141	1,00	-	
[80-85[	156	1,10	[0,81-1,51]	
85 ans et plus	189	1,73	[1,30-2,30]	
Sexe				0,1165
Masculin	269	1,00	-	
Féminin	217	0,83	[0,66-1,05]	
Niveau d'éducation				0,0035
Niveau primaire ou inférieur	236	1,00	-	
Supérieur au niveau primaire	250	0,71	[0,56-0,89]	
Vit seul (visite pré-diagnostic)				0,7446
Non	299	1,00	-	
Oui	187	1,04	[0,82-1,32]	
Revenu mensuel du foyer (visite pré-diagnostic)				0,0052
Inférieur à 1 500€	198	1,00	-	
Supérieur ou égal à 1 500€	249	0,72	[0,56-0,91]	
Inconnu	39	1,20	[0,80-1,80]	
Institutionnalisation				0,0041
Non	471	1,00	-	
Oui	15	2,20	[1,28-3,77]	
Statut tabagique (visite pré-diagnostic)				0,0014
Non-fumeur	261	1,00	-	
Fumeur ou ancien fumeur	121	1,46	[1,16-1,84]	
Santé subjective (visite pré-diagnostic)				0,1565
Très bonne, bonne	244	1,00	-	
Moyenne, mauvaise, très mauvaise	228	1,18	[0,94-1,49]	
Polymédication (visite pré-diagnostic)				0,0013
≤6	287	1,00	-	
>6	196	1,46	[1,16-1,84]	
Symptomatologie dépressive (visite précédant le diagnostic)				0,0119
Non	390	1,00	-	
Oui	47	1,13	[0,75-1,70]	
Manquante	49	1,71	[1,20-2,43]	
Dépendance hiérarchisée (visite précédant le diagnostic)				<0,0001
Autonomie	119	1,00	-	
Dépendance légère	197	1,56	[1,16-2,20]	
Dépendance modérée	117	2,42	[1,72-3,39]	
Dépendance lourde	31	3,62	[2,24-5,85]	
Déficit cognitif ou démence (visite précédant le diagnostic)				0,0010
Non	423	1,00	-	
Oui	61	1,54	[1,19-1,98]	
Nbre d'ETP de médecins généralistes pour 100 000 hab				0,7787
[0-79,5]	133	1,00	-	
> 79,5	353	0,96	[0,74-1,24]	
Stade avancé de cancer au diagnostic				<0,0001
Non	300	1,00	-	
Oui	124	3,97	[3,06-5,14]	
Inconnu	62	2,81	[2,03-3,90]	
Traitement				<0,0001
Oui	372	1,00	-	
Non	78	2,57	[1,93-3,41]	
Inconnu	36	1,64	[1,09-2,47]	

5.2.4.2. Analyses multivariées

L'analyse principale et l'analyse secondaire donnaient les mêmes résultats.

Dans le modèle final, les facteurs associés à une survie globale moins bonne étaient le statut de fumeur ou d'ancien fumeur (HR=1,44 IC 95%=1,06-1,95), la présence d'une perte d'autonomie avant le diagnostic de cancer (avec un effet plus important en fonction de la sévérité de la dépendance : dépendance légère HR=1,63 IC 95%=1,16-2,29, dépendance modérée HR=2,62 IC 95%=1,80-3,83, dépendance lourde HR=3,85 IC 95%=2,19-6,75), un stade de cancer avancé (HR=3,97 IC 95%=3,00-5,25) ou inconnu (HR=2,01 IC 95%=1,41-2,87) et l'absence de traitement du cancer (curatif ou non) (HR=1,98 IC 95%=1,44-1,85). Dans ce modèle, le seul facteur associé de façon indépendante à une survie plus élevée était le fait d'être une femme (HR=0,66 IC 95%=0,48-0,90) (Tableau 18).

Tableau 18 : Déterminants de la survie globale chez des sujets âgés atteints d'un cancer, modèle de Cox, projet INCAPAC (n=451)

	N	HR*	IC à 95%	p-value
Sexe				**0,0187**
Masculin	247	1	-	
Féminin	204	0,66	[0.48-0.90]	
Tabac (visite pré-diagnostic)				**0,0187**
Non-fumeur	249	1	-	
Fumeur ou ancien fumeur	202	1,44	[1,06-1,95]	
Dépendance hiérarchisée (visite pré-diagnostic)				**<0.0001**
Autonomie	119	1	-	
Dépendance légère	188	1,63	[1,16-2,29]	
Dépendance modérée	114	2,62	[1,80-3,83]	
Dépendance lourde	30	3,85	[2,19-6,75]	
Stade avancé de cancer au diagnostic				**<0.0001**
Non	278	1	-	
Oui	116	3,97	[3,00-5,25]	
Inconnu	57	2,01	[1,41-2,87]	
Traitement relatif au cancer				**<0.0001**
Oui	347	1	-	
Non	72	1,98	[1,44-2,71]	
Inconnu	32	1,17	[0,74-1,85]	

** Analyses ajustées sur l'âge au diagnostic et la cohorte*

Après exclusion des tumeurs de la peau (autres que les mélanomes) (n=417), les résultats restaient similaires (Annexe 18). Le seul changement concernait la modalité traitement inconnu non significative lors de l'analyse principale qui le devenait ; les sujets dont le statut de traitement était inconnu ayant un risque plus élevé de décès (HR=1,70 IC 95%=1,03-2,80).

5.2.5. Discussion

Chez des personnes âgées atteintes d'un cancer, nos résultats montrent l'importance de la dépendance, du stade avancé et de l'absence de traitement sur la survie globale diminuée. D'autres facteurs tels que le sexe et le statut tabagique jouent également un rôle.

Comme soulignée par l'analyse de la littérature, pour les patients âgés de cancer, aucune étude n'a pu mettre en évidence l'importance de la dépendance par manque de données gériatriques spécifiques même si plus globalement chez les personnes âgées plusieurs études rapportent un risque de décès plus élevé chez les sujets dépendants (8). Ce résultat est donc important à considérer.

La majorité des études rapportait la comorbidité comme facteur péjoratif de survie chez les personnes âgées atteintes d'un cancer, mais ce résultat n'a pas été mis en évidence dans nos analyses. Sachant que la présence de comorbidités est associée dans de nombreux travaux à un risque plus élevé de déclin fonctionnel (147,148), nous pourrions donc faire l'hypothèse que la dépendance dans notre étude est un reflet de comorbidités significatives chez le sujet âgé.

Les résultats concernant les autres facteurs sont en accord avec la littérature : pour le stade, toutes les études rapportaient une survie diminuée chez les sujets âgés diagnostiqués à un stade avancé (43,49,51,52,54,55,57,58,71,77,79,182) ; pour le sexe, il a été fréquemment retrouvé que les femmes ont une meilleure survie que les hommes (45,52,54,55,182,189) ; pour les fumeurs ou anciens fumeurs, nous n'avons pas retrouvé d'étude spécifique aux sujets âgés avec un cancer mais en population âgée générale ce lien entre le statut tabagique et la survie a été retrouvé (194–196).

Concernant l'absence de traitement du cancer (curatif ou non) et son impact sur la survie des personnes âgées avec un cancer, il existe dans la littérature une grande majorité d'études qui sont centrées sur le type de traitement (chirurgie, chimiothérapie….) par localisation cancéreuse (50,54,55,57,90,174) ; cependant, les résultats d'une étude sur le cancer du col de l'utérus chez des personnes âgées vont dans le sens d'un risque de décès diminué chez les patientes ayant reçu un traitement comparées à celles n'en ayant pas reçu (57).

D'un autre côté, nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien entre la survie et certains facteurs socio-économiques comme le niveau d'éducation ou le revenu. Mais comme nous l'avons montré dans l'analyse de la littérature (193), les études spécifiques chez les sujets âgés atteints d'un cancer ne rapportaient pas toutes des associations pour le niveau d'éducation et le revenu.

Dans nos travaux, aucun lien n'a été mis en évidence entre l'APL, qui fait référence à une mesure de la densité médicale de médecins généralistes, et la survie. Il est toutefois difficile de comparer nos résultats à ce sujet à d'autres études, peu de données sur la densité médicale étant présentes dans les études et celles-ci portant davantage sur le volume hospitalier (51,89).

Enfin, nos résultats n'ont également pas montré de lien entre le déficit cognitif ou la démence et la survie globale. Plusieurs études ont pourtant mis en évidence un risque de décès toute cause plus élevé chez les sujets déments atteints d'un cancer (95,96). De même, plusieurs études portant sur la population générale des sujets âgés rapportaient aussi une association entre le déficit cognitif, la démence et la survie globale (8). Toutefois, comme mis en évidence dans les travaux sur le déclin fonctionnel, le déficit cognitif puis la démence sont associés à une dépendance aux ADL, dépendance lourde, ce qui peut expliquer qu'aucun lien n'ait été mis en évidence entre déficit cognitif, démence et survie dans nos travaux, la dépendance ayant été prise en compte.

En conclusion, ces travaux constituent un nouvel apport sur les déterminants de la survie globale chez des sujets âgés atteints d'un cancer. De plus, ils pallient à certaines limites méthodologiques des études réalisées sur le sujet et mises en évidence dans la revue de la littérature. En effet, les données à notre disposition nous ont permis de prendre en compte plusieurs facteurs socioéconomiques mesurés au niveau individuel comme le niveau d'éducation et le revenu mensuel du foyer. Plusieurs syndromes gériatriques tels que la dépendance et la démence ont également été considérés, ce qui manquait principalement aux autres études sur le sujet. Toutefois, contrairement aux autres travaux menés, nous ne disposions pas de données précises sur les comorbidités permettant de les prendre en compte mais la polymédication a été utilisée comme proxy de l'état de santé des sujets.

6. DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Dans ce dernier chapitre, sont résumés nos principaux résultats en termes de population étudiée mais également par évènement principal étudié dans la population (stade, administration d'un traitement, déclin fonctionnel et survie globale). Ces résultats sont ensuite discutés globalement en insistant sur les principales forces et limites des travaux initiés dans cette thèse. Pour finir, sont abordées certaines des perspectives liées à ce projet.

6.1. Principaux résultats

De nombreuses études rapportaient des disparités en termes d'accès aux soins et de pronostic, principalement de survie, chez les sujets âgés atteints d'un cancer. Ces études, principalement issues des Etats-Unis, présentaient toutefois quelques limites à savoir, par exemple, l'utilisation de données agrégées pour étudier les facteurs socioéconomiques ainsi qu'une rare prise en compte de données spécifiques aux personnes âgées. Ce travail de thèse, réalisé en France, est un des premiers incluant des données socioéconomiques mesurées au niveau individuel (niveau d'éducation, revenu mensuel du foyer) ainsi que des données spécifiques aux personnes âgées (dépendance, démence).

Ces données ont été extraites de données de registres de cancers et de cohortes à l'échelle d'un département français, la Gironde.

La population étudiée avait comme principales caractéristiques d'être composée pour plus de la moitié de sujets âgés de 80 ans et plus, de sexe masculin et ayant un niveau d'éducation supérieur au niveau primaire. La grande majorité de notre population ne vivait pas seule à la visite précédant le diagnostic de cancer, ne présentait pas de dépendance aux ADL et ne présentait de pas de déficit cognitif ou de démence.

En population générale française, la population âgée est majoritairement constituée de femmes, mais, parmi les sujets âgés atteints d'un cancer en 2012, plus de 57% sont des hommes (10). Ainsi, notre population à prédominance masculine (plus de 55%), est le reflet en sex-ratio d'une population âgée atteinte d'un cancer.

Concernant les localisations de cancers, en ne considérant pas les tumeurs de la peau (autres que les mélanomes) exclues des données d'incidence des registres des cancers, les localisations les plus fréquentes que nous retrouvions étaient, par ordre décroissant, le côlon-rectum, les hémopathies malignes, la prostate, le sein et le poumon. Ces cinq localisations sont également les localisations les plus fréquentes chez les personnes âgées atteintes d'un cancer en Gironde (197), même si ce sont les tumeurs de la prostate qui sont

aujourd'hui les plus fréquentes (suivies des tumeurs colorectales, des hémopathies malignes, des tumeurs du poumon et des tumeurs du sein).

Grâce à ce travail, nous avons pu rapporter des prévalences de dépendance et démence dans une population de personnes âgées avec un cancer avant et après le diagnostic de cancer.

Avant le diagnostic de cancer, **la prévalence de dépendance** aux IADL était de 33 % et la prévalence de dépendance aux ADL était de 7% ; après le diagnostic de cancer, la prévalence de dépendance aux IADL était de 45% et la prévalence de dépendance aux ADL doublait (13%).

En population générale de personnes âgées, une revue de la littérature réalisée sur plusieurs syndromes gériatriques rapportait une prévalence de dépendance aux IADL allant de 12 à 47% et une prévalence de dépendance aux ADL allant de 5 à 18%, celle-ci dépendant de l'étude, de la population mais également de la mesure de la dépendance (8). Pour les patients avec un cancer, une revue s'intéressant aux différents domaines de l'évaluation gériatrique rapportait une prévalence de dépendance aux IADL allant de 48 à 74% et une prévalence de dépendance aux ADL allant de 14 à 69% chez des sujets âgés atteints d'un cancer (18). Les prévalences de dépendance aux IADL et aux ADL dans notre population après le diagnostic de cancer sont donc plus basses que celles rapportées dans cette revue de la littérature mais proches.

Concernant la prévalence de la démence avant le diagnostic de cancer, nous l'avons rapporté à 13%, proches des estimations de résultats poolés sur 11 études populationnelles européennes (démence de 10 à 15% chez les sujets de 80-84 ans) (99) ou de celle d'une méta-analyse portant sur plusieurs continents (prévalence de démence de 12,9% chez les sujets âgés de 80-84 ans en Europe de l'Ouest) (198).

De façon générale, les caractéristiques de notre échantillon sont similaires à celles des sujets âgés atteints d'un cancer en termes de sexe et de cancer et proches de la population âgée en termes de dépendance et de démence, en tenant compte de l'âge. Malgré tout, il n'est pas exclu que la population des trois cohortes de Gironde ne soit pas représentative de la population âgée générale, puisque les sujets acceptant de participer sont souvent en meilleure santé et avec un niveau socioéconomique plus élevé que la population générale (199). Cependant, pour la cohorte 3 citées, une étude ancillaire récente a mis en évidence une représentativité des sujets suivis dans la cohorte en 2010 par rapport aux personnes âgées vivant à Bordeaux la même année (7).

Au cours des travaux menés sur l'accès aux soins, concernant le stade de la maladie, nous n'avons pas identifié de facteurs associés de façon significative à un stade avancé au diagnostic de cancer, mais nous avons montré que le niveau d'éducation était proche de la significativité : c'est-à-dire que les patients ayant un niveau d'éducation supérieur au niveau primaire avait une probabilité plus faible d'être diagnostiqués à un stade avancé de cancer, sans tenir compte de la localisation de cancer. Comme expliqué précédemment, ces résultats peuvent difficilement être mis en parallèle avec d'autres études portant sur des sujets âgés celles-ci étant peu nombreuses et rapportant des résultats hétérogènes. En population âgée générale, plusieurs études ne rapportaient pas de lien entre le niveau d'éducation et la survie (200,201). Un lien avec la survie était davantage rapporté pour le revenu ou le statut socio-économique (202,203).
Concernant l'administration d'un traitement, nous avons mis en évidence que 16% des patients ne recevaient pas de traitement et qu'un stade avancé au diagnostic et un diagnostic de démence étaient associés à une probabilité plus faible de recevoir un traitement, curatif ou non. La plus faible probabilité de recevoir un traitement chez les sujets déments s'explique par plusieurs raisons développées auparavant (problèmes de communication avec le corps médical, non observance au traitement et aux rendez-vous médicaux, potentiels effets secondaires des traitements). La reconnaissance des troubles cognitifs dès la détection du cancer (et idéalement des données précédant la détection de cancer) comme le diagnostic de cancer apparaissent donc comme un enjeu majeur dans cette population afin que ces personnes puissent bénéficier d'une prise en charge adaptée. Cette prise en charge dans le système de soins doit prendre en compte bien sûr les difficultés cognitives rencontrées comme leur sévérité, le pronostic vital et mettre cela en balance avec les éventuels effets secondaires des traitements liés au cancer. Il semble donc que ce sont ces patients qui devraient en priorité finalement bénéficier de la consultation d'un oncogériatre et d'une réunion de concertation spécifique.

Pour les travaux sur le pronostic des personnes âgées atteintes d'un cancer, les analyses ont porté sur deux évènements de santé à savoir le déclin fonctionnel et la survie globale, particulièrement pertinents dans cette population de sujets âgés. En effet, dans la population âgée générale, plusieurs facteurs sont identifiés comme liés au déclin fonctionnel, dont le diagnostic d'un cancer (147,148). Par conséquent, il était intéressant d'étudier les déterminants du déclin fonctionnel dans cette population de sujets âgés atteints d'un cancer afin de les comparer à ceux de la population âgée générale. Ces analyses avaient également pour objectif de déterminer si certains facteurs propres au cancer tels que le stade au diagnostic et le traitement jouaient un rôle sur le déclin fonctionnel des sujets âgés.

En effet, la majorité des études présentes dans la littérature s'intéresse à l'impact des traitements spécifiques du cancer (chimiothérapie) à plus long terme et par cancer (151,152). Pour la survie globale, plusieurs études ont établi le lien entre syndromes gériatriques et décès chez les sujets âgés mais il existe très peu de données de l'impact de ces syndromes chez les sujets âgés atteints d'un cancer et dans des populations non sélectionnées.

Nous avons ainsi identifié plusieurs facteurs liés au **déclin fonctionnel**. L'âge était associé à la survenue d'une dépendance, quel que soit l'évènement considéré ; un faible niveau d'éducation des individus et la polymédication étaient associés à la survenue d'une dépendance aux ADL et/ou aux IADL et la présence d'un déficit cognitif ou d'une démence et un stade avancé de cancer étaient associés à la survenue d'une dépendance aux ADL.

Enfin, en sus de facteurs habituels de la **survie globale**, comme le stade ou le traitement, la présence d'une dépendance a été identifiée comme étant un facteur indépendant d'une moins bonne survie (ajusté sur l'âge et le sexe). Nos résultats mettent également en exergue un risque de décès augmentant avec la sévérité de la dépendance.

Cette synthèse doit se poursuivre par une analyse plus approfondie pour étudier les liens de causalité (diagramme de causalité par exemple) entre les différents facteurs et évènements d'intérêts dans l'histoire d'un cancer chez les personnes âgées. Un exemple de compréhension plus fine des relations entre les différents facteurs (socioéconomiques, environnement de vie, état de santé, système de soins et tumeur) a été proposée par Li et al. pour les liens entre niveau de défavorisation et survie du cancer du sein (204). A partir de cette figure, nous avons extrapolé les liens pour les facteurs importants de nos travaux pour la survie des personnes âgées (Figure 22), ce schéma mérite encore des discussions et confirmations par des études complémentaires.

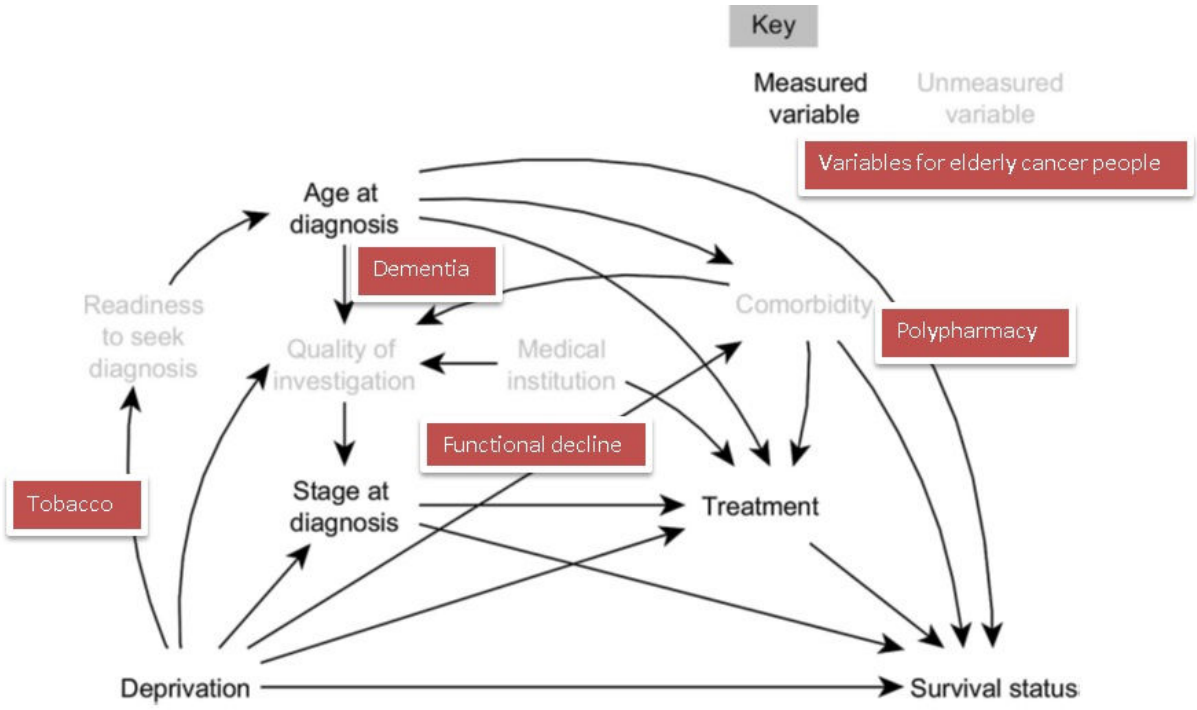


Figure 22 : Relations causales entre la défavorisation et la survue d'après Li et al. (204) : les variables dans les cadres rouges ont été ajoutées car à considérer chez les sujets âgés

6.2. Forces et limites

Plusieurs points méthodologiques généraux peuvent être utilement discutés.

Tout d'abord, le seuil que nous avons choisi dans ces travaux pour définir les personnes âgées (65 ans et plus) mérite certainement des éléments d'explications. Ce seuil longtemps défini comme le seuil pour parler de personnes âgées est aujourd'hui de moins en moins consensuel. En effet, comme déjà évoqué, l'augmentation de l'espérance de vie ainsi que les conditions de vie et l'état de santé des sujets âgés conduit à augmenter ce seuil. Actuellement, les études, en cancérologie notamment, ont tendance à inclure des sujets âgés de 70 ans voire 75 ans et plus. L'âge médian de diagnostic de certains cancers (comme le cancer colorectal ou celui de la prostate) explique aussi le choix actuel de seuils plus élevés. Nous aurions pu faire le choix de ne considérer que les sujets âgés de 70 ans et plus mais les trois cohortes, sur lesquelles s'appuyaient ces travaux, ont été initiées avec ce seuil de 65 ans. De plus, la cohorte PAQUID et la cohorte 3C ayant été débutées il y a plus de 10 ans, les sujets de 65-69 ans ne représentent qu'une très faible part de la population (0,6% de l'effectif avaient moins de 70 ans).

Ensuite, nous devons nous poser la question des antécédents de cancers dans cette population âgée (la moitié a plus de 80 ans). Dans ce projet, nous ne disposions pas pour tous les sujets de données validées concernant la présence ou l'absence d'antécédents de

cancer. En effet, même si nous avons utilisé les données des registres de cancer depuis 2005, compte tenu de l'âge médian de notre population, il n'est pas impossible que certains sujets aient eu un cancer avant et ce type d'antécédents peut avoir un impact sur certaines de nos analyses. En effet, les sujets diagnostiqués voire traités pour un cancer antérieur bénéficient d'un suivi particulier ce qui peut alors avoir eu une influence sur l'état fonctionnel du sujet et également avoir un impact sur sa survie. Globalement, dans notre population, à 12, 24 et 36 mois, la probabilité de survie globale était respectivement de 66%, 57% et 48%.
Un autre élément à prendre en compte dans les limites concerne notre thématique sur les déterminants de santé chez les personnes âgées. Dans cette population âgée, il aurait été intéressant de pouvoir étudier l'impact du support social sur l'accès aux soins et le pronostic de cette population (205–208). Bien que quelques informations relatives au support social soient présentes dans les cohortes (aidants, activités de loisirs…), celles-ci ne l'étaient pas dans l'ensemble et nous n'avons donc pas pu l'étudier. Enfin, certaines analyses notamment sur le déclin fonctionnel seraient plus solides avec des données de visites supplémentaires pour étudier la dynamique d'évolution du déclin et confirmer le déclin. Toutefois, cela reste complexe car la proportion de patients qui décèdent n'est pas négligeable dans cette population. Etudier le délai jusqu'à détérioration de la dépendance pourrait être aussi pertinent (209) à l'instar de ce qui est fait dans certains essais cliniques.

D'un autre côté, **les forces de ces travaux** doivent être soulignées car elles concernent les données individuelles à notre disposition pour l'étude des cancers chez les personnes âgées mais aussi les méthodes d'analyses.
Premièrement, comme évoqué dans les publications issues de ce travail, le croisement des bases de données des registres des cancers et des cohortes de personnes âgées constituent la principale force de cette étude. Les registres des cancers ont permis l'identification valide et exhaustive des cas de cancers entre 2005 et 2014 chez les sujets inclus dans les cohortes. De plus, les cohortes de personnes âgées ont permis de disposer de données socioéconomiques mesurées au niveau individuel, de données non enregistrées par les registres mais également de données spécifiques aux personnes âgées. Deuxièmement, le risque compétitif de décès a été pris en compte dans les analyses portant sur le traitement et le déclin fonctionnel. Toutefois, la réalisation de modèles multi-état qui constituent une méthode adaptée pour la prise en compte des risques compétitifs n'a pas toujours pu être mise en place, en raison d'effectifs trop faibles dans certaines analyses.
Il faut souligner enfin que les études populationnelles comme INCAPAC prennent en compte un faible pourcentage de la population mais disposent de données riches. Ce type d'étude ne s'oppose pas aux études réalisées sur des nombres plus conséquents de patients, à

partir de l'ensemble des données de registres des cancers (77,90,210). Ces dernières études permettent de s'intéresser à des localisations spécifiques en raison de leur puissance mais également à l'influence de l'environnement de vie sur l'incidence, le diagnostic, la prise en charge et la survie des cancers (210) alors que les projets comme INCAPAC permettent de cibler la recherche sur plusieurs aspects individuels et sur des données non présentes au niveau de tels registres populationnels.

Au total, en sus des déterminants « classiques » de l'accès aux soins ou du pronostic des cancers, nous avons pu mettre en évidence pour les personnes âgées, le rôle des déficits cognitifs pour l'accès à un traitement, celui du niveau d'éducation et des déficits cognitifs sur le pronostic fonctionnel et celui de la dépendance sur la survie. Chez les personnes âgées avec un cancer, les déterminants mis en évidence dans ces travaux sont donc principalement des facteurs spécifiques aux personnes âgées et parmi les informations propres à l'individu, seules les données sur le niveau d'éducation ou le statut tabagique auraient donc un lien avec le pronostic.

6.3. Perspectives

Plusieurs perspectives peuvent être envisagées dans les travaux à poursuivre.
Des travaux complémentaires peuvent être faits à court terme. Il pourrait par exemple être intéressant de s'intéresser aux déterminants d'un traitement par chirurgie chez les personnes âgées. De plus, ce type de traitement pouvant être lourd, il peut également avoir des conséquences chez le sujet âgé en termes de pronostic fonctionnel. Cette analyse dans notre échantillon actuel aura comme limite les faibles effectifs et l'étude en population hospitalière est peut-être plus pertinente. Un autre complément d'analyse simple sera de vérifier la validité des données recueillies dans les cohortes de personnes âgées sur le diagnostic de cancer en les comparant à celles des registres.

Les résultats mis en évidence dans ce travail demandent à être validés par d'autres études similaires et dans d'autres territoires. Le département de l'Hérault disposant d'un registre des cancers et la cohorte 3C ayant également été réalisée dans la communauté urbaine de Montpellier, une extension du projet actuel peut être envisagée. En utilisant uniquement les données de la cohorte 3C dans les communautés urbaines de Bordeaux et Montpellier, il serait alors possible de disposer d'autres informations qui n'étaient pas disponibles pour ce projet : aidants personnels et professionnels, activités sportives et de loisirs, malnutrition, chutes, hospitalisations…

De façon plus générale, ces cohortes de personnes âgées permettent également de disposer de sujets non atteints de cancer. Plusieurs études ont mis en évidence un déclin fonctionnel plus important chez les sujets atteints d'un cancer, et, pour confirmer cela, des travaux additionnels pourraient être menés afin d'étudier le déclin fonctionnel des sujets âgés atteints d'un cancer par rapport aux sujets âgés sans cancer.

6.4 Conclusion

Les données des registres des cancers sont indispensables pour l'étude de l'incidence, du diagnostic, de la prise en charge, de la survie en population générale mais le focus sur les sujets âgés est devenu aujourd'hui une évidence. A ces données usuelles de registre sont aujourd'hui ajoutées des données de défavorisation mesurées au niveau de la zone de résidence et disponibles au niveau national (211,212). Toutefois, ces informations sont potentiellement sujettes au biais écologique (213). De plus, pour comprendre la survie différentielle entre personnes âgées et par territoire, il est impératif de disposer en sus de données spécifiques aux sujets âgés (dépendance, déficit cognitif, polymédication). Au-delà de ces résultats, ce projet met donc en avant l'intérêt d'enrichir les données des registres des cancers, même sur des échantillons plus réduits, comme ce qui est fait dans certaines localisations. Cet enrichissement des données des registres peut passer par le croisement avec d'autres études, comme nous l'avons fait ici avec les cohortes de personnes âgées, afin de construire des projets sur une partie ciblée de la population, mais il peut également être envisagé à l'échelle nationale. L'accès au Système National des Données de Santé (SNDS) en cours de mise en place, et pour lesquels les registres sont inclus dans les discussions pour des accès privilégiés, est la piste à explorer pour les données utiles sur les personnes âgées. En effet, le SNDS dispose actuellement de données sur les consultations, les hospitalisations et les achats de médicaments et il va également prochainement disposer de données sur le handicap et le remboursement des mutuelles (214).

REFERENCES

1. Pochet P. I / Vieillesse et vieillesses. Repères. 1997;5‑18.

2. Gauthier H, Gaymu J. Le vieillissement démographique. Gérontologie Société. 2003;n° 107(4):13‑31.

3. He W GD, Kowal P, U.S. Census Bureau, International Population Reports, P95/16-1. An aging world: 2015. U.S. Government Publishing Office. Washington, DC; 2016.

4. Bellamy V. Bilan démographique 2013. Trois mariages pour un PACS. INSEE Prem. 2014;1482.

5. Blanpain N. Projections de population à l'horizon 2060. Un tiers de la population âgé de plus de 60 ans. INSEE Prem. 2010;1320.

6. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric Syndromes: Clinical, Research, and Policy Implications of a Core Geriatric Concept: (See Editorial Comments by Dr. William Hazzard on pp 794–796). J Am Geriatr Soc. 2007;55(5):780‑91.

7. Tabue-Teguo M, Grasset L, Avila-Funes JA, Genuer R, Proust-Lima C, Péres K, et al. Prevalence and Co-Occurrence of Geriatric Syndromes in People Aged 75 Years and Older in France: Results From the Bordeaux Three-city Study. J Gerontol Ser A. 2017

8. Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. The association between geriatric syndromes and survival. J Am Geriatr Soc. 2012;60(5):896‑904.

9. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-386.

10. Institut national du cancer. Les cancers en France, édition 2016. Les Données; 2016.

11. Bonastre J, Mobillion V, Or Z, Touré M. L'accès aux soins en cancérologie : évolution de l'offre et recours aux soins entre 2005 et 2012. Quest Déconomie Santé. 2017;221.

12. Bousquet P, Rasamimanana Cerf N, de Maria F, Grosclaude P, Bossard N. Spécificités et perspectives du programme de travail partenarial 2011-2013, relatif à la surveillance des cancers à partir des registres. Bull Epidémiol Hebd. (43-44‑45):555‑9.

13. Anisimov VN. Biology of aging and cancer. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. 2007;14(1):23‑31.

14. Observatoire Sociétal des Cancers. Avoir un cancer après 75 ans : Le refus de la fatalité. Ligue contre le cancer. 2017.

15. Ries W, Pöthig D. Chronological and biological age. Exp Gerontol. 1984;19(3):211‑6.

16. Marosi C, Köller M. Challenge of cancer in the elderly. ESMO Open. 2016;1(3):e000020.

17. Berger NA, Savvides P, Koroukian SM, Kahana EF, Deimling GT, Rose JH, et al. Cancer in the Elderly. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2006;117:147‑56.

18. Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2007;25(14):1824‑31.

19. Shenoy P, Harugeri A. Elderly patients' participation in clinical trials. Perspect Clin Res. 2015;6(4):184.

20. Denson AC, Mahipal A. Participation of the elderly population in clinical trials: barriers and solutions. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. 2014;21(3):209‑14.

21. Ring A, Harari D, Kalsi T, Mansi J, Selby P. Problem solving in older cancer patients. Oxford. 2016. (Clinical Publishing).

22. Braveman P, Gottlieb L. The Social Determinants of Health: It's Time to Consider the Causes of the Causes. Public Health Rep. 2014;129(1_suppl2):19‑31.

23. Whitehead M, Dahlgren G. What can be done about inequalities in health? The Lancet. 1991;338(8774):1059‑63.

24. Carter-Pokras O, Baquet C. What is a « Health Disparity »? Public Health Rep. 2002;117(5):426‑34.

25. Braveman P. HEALTH DISPARITIES AND HEALTH EQUITY: Concepts and Measurement. Annu Rev Public Health. 2006;27(1):167‑94.

26. Haut Conseil de Santé Public. Les inégalités sociales de santé : sortir de la fatalité. 2009.

27. World Health Organization. Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. 2008;

28. Braveman P, Egerter S, Williams DR. The Social Determinants of Health: Coming of Age. Annu Rev Public Health. 21 avr 2011;32(1):381‑98.

29. Jerant AF. Age-Related Disparities in Cancer Screening: Analysis of 2001 Behavioral Risk Factor Surveillance System Data. Ann Fam Med. 2004;2(5):481‑7.

30. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJM, Kuppen PJK, van de Water W, Portielje JEA, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. Breast Cancer Res Treat. 2010;124(3):801‑7.

31. Feller A, Schmidlin K, Bordoni A, Bouchardy C, Bulliard J-L, Camey B, et al. Socioeconomic and demographic disparities in breast cancer stage at presentation and survival: A Swiss population-based study. Int J Cancer. 2017;141(8):1529‑39.

32. Markossian TW, Hines RB. Disparities in late stage diagnosis, treatment, and breast cancer-related death by race, age, and rural residence among women in Georgia. Women Health. 2012;52(4):317‑35.

33. Gancayco J, Soulos PR, Khiani V, Cramer LD, Ross JS, Genao I, et al. Age-based and sex-based disparities in screening colonoscopy use among medicare beneficiaries. J Clin Gastroenterol. 2013;47(7):630‑6.

34. McFall SL, Davila M. Gender, social ties, and cancer screening among elderly persons. J Aging Health. 2008;20(8):997‑1011.

35. Ananthakrishnan AN, Schellhase KG, Sparapani RA, Laud PW, Neuner JM. Disparities in colon cancer screening in the medicare population. Arch Intern Med. 2007;167(3):258‑64.

36. Koroukian SM, Xu F, Dor A, Cooper GS. Colorectal cancer screening in the elderly population: Disparities by dual medicare-medicaid enrollment status. Health Serv Res. 2006;41(6):2136-54.

37. O'Malley AS, Forrest CB, Feng S, Mandelblatt J. Disparities despite coverage: gaps in colorectal cancer screening among Medicare beneficiaries. Arch Intern Med. 2005;165(18):2129-35.

38. Yasmeen S, Xing G, Morris C, Chlebowski RT, Romano PS. Comorbidities and mammography use interact to explain racial/ethnic disparities in breast cancer stage at diagnosis. Cancer. 2011;117(14):3252-61.

39. Samet JM, Hunt WC, Goodwin JS. Determinants of cancer stage. A population-based study of elderly New Mexicans. Cancer. 1990;66(6):1302-7.

40. Goldenberg D, Mackley H, Koch W, Bann DV, Schaefer EW, Hollenbeak CS. Age and stage as determinants of treatment for oral cavity and oropharyngeal cancers in the elderly. Oral Oncol. 2014;50(10):976-82.

41. Hyder O, Dodson RM, Nathan H, Herman JM, Cosgrove D, Kamel I, et al. Referral patterns and treatment choices for patients with hepatocellular carcinoma: a United States population-based study. J Am Coll Surg. 2013;217(5):896-906.

42. Matushansky I, Dela Cruz F, Insel BJ, Hershman DL, Neugut AI. Chemotherapy use in elderly patients with soft tissue sarcoma: a population-based study. Cancer Invest. 2013;31(2):83-91.

43. Fairfield KM, Lucas FL, Earle CC, Small L, Trimble EL, Warren JL. Regional variation in cancer-directed surgery and mortality among women with epithelial ovarian cancer in the Medicare population. Cancer. 2010;116(20):4840-8.

44. Bradley CJ, Dahman B, Given CW. Inadequate access to surgeons: reason for disparate cancer care? Med Care. 2009;47(7):758-64.

45. Hardy D, Liu CC, Xia R, Cormier JN, Chan W, White A, et al. Racial disparities and treatment trends in a large cohort of elderly black and white patients with nonsmall cell lung cancer. Cancer. 2009;115(10):2199-211.

46. Hershman DL, Buono D, McBride RB, Tsai WY, Neugut AI. Influence of private practice setting and physician characteristics on the use of breast cancer adjuvant chemotherapy for elderly women. Cancer. 2009;115(17):3848-57.

47. Bradley CJ, Dahman B, Given CW. Treatment and survival differences in older Medicare patients with lung cancer as compared with those who are dually eligible for Medicare and Medicaid. J Clin Oncol. 2008;26(31):5067-73.

48. Du XL, Sun CC, Milam MR, Bodurka DC, Fang S. Ethnic differences in socioeconomic status, diagnosis, treatment, and survival among older women with epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2008;18(4):660-9.

49. Nurgalieva ZZ, Franzini L, Morgan RO, Vernon SW, Liu CC, Du XL. Impact of timing of adjuvant chemotherapy initiation and completion after surgery on racial disparities in survival among women with breast cancer. Med Oncol Northwood Lond Engl. 2013;30(1):419.

50. Du XL, Liu C-C. Racial/Ethnic disparities in socioeconomic status, diagnosis, treatment and survival among medicare-insured men and women with head and neck cancer. J Health Care Poor Underserved. 2010;21(3):913-30.

51. Greenblatt DY, Weber SM, O'Connor ES, Loconte NK, Liou J-I, Smith MA. Readmission after colectomy for cancer predicts one-year mortality. Ann Surg. 2010;251(4):659‑69.

52. Griffiths R, Gleeson M, Knopf K, Danese M. Racial differences in treatment and survival in older patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). BMC Cancer. 2010;10:625.

53. Du XL, Fang S, Meyer TE. Impact of treatment and socioeconomic status on racial disparities in survival among older women with breast cancer. Am J Clin Oncol. 2008;31(2):125‑32.

54. Shugarman LR, Sorbero MES, Tian H, Jain AK, Ashwood JS. An exploration of urban and rural differences in lung cancer survival among medicare beneficiaries. Am J Public Health. 2008;98(7):1280‑7.

55. Wang M, Burau KD, Fang S, Wang H, Du XL. Ethnic variations in diagnosis, treatment, socioeconomic status, and survival in a large population-based cohort of elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. Cancer. 2008;113(11):3231‑41.

56. Du XL, Fang S, Vernon SW, El-Serag H, Shih YT, Davila J, et al. Racial disparities and socioeconomic status in association with survival in a large population-based cohort of elderly patients with colon cancer. Cancer. 2007;110(3):660‑9.

57. Coker AL, Du XL, Fang S, Eggleston KS. Socioeconomic status and cervical cancer survival among older women: findings from the SEER-Medicare linked data cohorts. Gynecol Oncol. 2006;102(2):278‑84.

58. Du XL, Fang S, Coker AL, Sanderson M, Aragaki C, Cormier JN, et al. Racial disparity and socioeconomic status in association with survival in older men with local/regional stage prostate carcinoma: findings from a large community-based cohort. Cancer. 2006;106(6):1276‑85.

59. Neuman HB, O'Connor ES, Weiss J, Loconte NK, Greenblatt DY, Greenberg CC, et al. Surgical treatment of colon cancer in patients aged 80 years and older : analysis of 31,574 patients in the SEER-Medicare database. Cancer. 2013;119(3):639‑47.

60. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Begg CB. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. J Natl Cancer Inst. 2001;93(11):850‑7.

61. Steyerberg EW, Neville B, Weeks JC, Earle CC. Referral patterns, treatment choices, and outcomes in locoregional esophageal cancer: A population-based analysis of elderly patients. J Clin Oncol. 2007;25(17):2389‑96.

62. Lemmens VE, van Halteren AH, Janssen-Heijnen ML, Vreugdenhil G, Repelaer van Driel OJ, Coebergh JW. Adjuvant treatment for elderly patients with stage III colon cancer in the southern Netherlands is affected by socioeconomic status, gender, and comorbidity. Ann Oncol. 2005;16(5):767‑72.

63. Paulson EC, Wirtalla C, Armstrong K, Mahmoud NN. Gender influences treatment and survival in colorectal cancer surgery. Dis Colon Rectum. 2009;52(12):1982‑91.

64. Gomez SL, O'Malley CD, Stroup A, Shema SJ, Satariano WA. Longitudinal, population-based study of racial/ethnic differences in colorectal cancer survival: impact of neighborhood socioeconomic status, treatment and comorbidity. BMC Cancer. 2007;7:193.

65. Reyes Ortiz CA, Freeman JL, Kuo YF, Goodwin JS. The influence of marital status on stage at diagnosis and survival of older persons with melanoma. J Gerontol Biol Sci Med Sci. 2007;62(8):892‑8.

66. Leung DY, Leung AY, Chi I. Breast and colorectal cancer screening and associated correlates among Chinese older women. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(1):283‑7.

67. Kuo T-M, Mobley LR, Anselin L. Geographic disparities in late-stage breast cancer diagnosis in California. Health Place. 2011;17(1):327‑34.

68. Osborne C, Ostir GV, Du X, Peek MK, Goodwin JS. The influence of marital status on the stage at diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2005;93(1):41‑7.

69. Wheeler SB, Kuo TM, Durham D, Frizzelle B, Reeder-Hayes K, Meyer AM. Effects of distance to care and rural or urban residence on receipt of radiation therapy among North Carolina Medicare enrollees with breast cancer. N C Med J. 2014;75(4):239‑46.

70. Pollack CE, Bekelman JE, Liao KJ, Armstrong K. Hospital racial composition and the treatment of localized prostate cancer. Cancer. 2011;117(24):5569‑78.

71. Du XL, Sun CC, Milam MR, Bodurka DC, Fang S. Ethnic differences in socioeconomic status, diagnosis, treatment, and survival among older women with epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(4):660‑9.

72. Datta GD, Neville BA, Kawachi I, Datta NS, Earle CC. Marital status and survival following bladder cancer. J Epidemiol Community Health. 2009;63(10):807‑13.

73. Yen TW, Czypinski LK, Sparapani RA, Guo C, Laud PW, Pezzin LE, et al. Socioeconomic factors associated with adjuvant hormone therapy use in older breast cancer survivors. Cancer. 2011;117(2):398‑405.

74. Reyes-Ortiz CA, Camacho ME, Amador LF, Velez LF, Ottenbacher KJ, Markides KS. The impact of education and literacy levels on cancer screening among older Latin American and Caribbean adults. Cancer Control. 2007;14(4):388‑95.

75. Lamont EB, Zaslavsky AM, Subramanian SV, Meilleur AE, He Y, Landrum MB. Elderly breast and colorectal cancer patients' clinical course: Patient and contextual influences. Med Care. 2014;52(9):809‑17.

76. Friese CR, Earle CC, Magazu LS, Brown JR, Neville BA, Hevelone ND, et al. Timeliness and quality of diagnostic care for medicare recipients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 2011;117(7):1470‑7.

77. Haas JS, Brawarsky P, Iyer A, Fitzmaurice GM, Neville BA, Earle C. Association of area sociodemographic characteristics and capacity for treatment with disparities in colorectal cancer care and mortality. Cancer. 2011;117(18):4267‑76.

78. Pisu M, Oliver JS, Kim Y-I, Elder K, Martin M, Richardson LC. Treatment for older prostate cancer patients: disparities in a southern state. Med Care. 2010;48(10):915‑22.

79. Du XL, Fang S, Meyer TE. Impact of treatment and socioeconomic status on racial disparities in survival among older women with breast cancer. Am J Clin Oncol. 2008;31(2):125‑32.

80. Doubeni CA, Laiyemo AO, Reed G, Field TS, Fletcher RH. Socioeconomic and racial patterns of colorectal cancer screening among Medicare enrollees in 2000 to 2005. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2009;18(8):2170‑5.

81. Yu X, McBean AM. Screening mammography use and chemotherapy among female stage II colon cancer patients: a retrospective cohort study. BMC Health Serv Res. 2010;10:98.

82. Sundararajan V, Hershman D, Grann VR, Jacobson JS, Neugut AI. Variations in the use of chemotherapy for elderly patients with advanced ovarian cancer: a population-based study. J Clin Oncol. 2002;20(1):173‑8.

83. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373‑83.

84. Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Lin Y-L, Kuo Y-F, Goodwin JS, Riall TS. Colonoscopist and primary care physician supply and disparities in colorectal cancer screening. Health Serv Res. 2012;47(3 PART 1):1137‑57.

85. Olson SH, Atoria CL, Cote ML, Cook LS, Rastogi R, Soslow RA, et al. The impact of race and comorbidity on survival in endometrial cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2012;21(5):753‑60.

86. Du XL, Sun CC, Milam MR, Bodurka DC, Fang S. Ethnic differences in socioeconomic status, diagnosis, treatment, and survival among older women with epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2008;18(4):660‑9.

87. Feinstein AJ, Soulos PR, Long JB, Herrin J, Roberts KB, Yu JB, et al. Variation in receipt of radiation therapy after breast-conserving surgery: assessing the impact of physicians and geographic regions. Med Care. 2013;51(4):330‑8.

88. Singal AK, Lin YL, Kuo YF, Riall T, Goodwin JS. Primary care physicians and disparities in colorectal cancer screening in the elderly. Health Serv Res. 2013;48(1):95‑113.

89. Birkmeyer JD, Sun Y, Wong SL, Stukel TA. Hospital volume and late survival after cancer surgery. Ann Surg. 2007;245(5):777‑83.

90. Simpson DR, Martínez ME, Gupta S, Hattangadi-Gluth J, Mell LK, Heestand G, et al. Racial disparity in consultation, treatment, and the impact on survival in metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 2013;105(23):1814‑20.

91. Sail KR, Franzini L, Lairson DR, Du XL. Clinical and economic outcomes associated with adjuvant chemotherapy in elderly patients with early stage operable breast cancer. Value Health. 2012;15(1):72‑80.

92. van Abbema D, van Vuuren A, van den Berkmortel F, van den Akker M, Deckx L, Buntinx F, et al. Functional status decline in older patients with breast and colorectal cancer after cancer treatment: A prospective cohort study. J Geriatr Oncol. 2017;8(3):176‑84.

93. Gupta SK, Lamont EB. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. J Am Geriatr Soc. 2004;52(10):1681‑7.

94. Gorin SS, Heck JE, Albert S, Hershman D. Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. 2005;53(11):1897‑904.

95. 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. 2008;168(18):2033‑40.

96. Baillargeon J, Kuo Y-F, Lin Y-L, Raji MA, Singh A, Goodwin JS. Effect of mental disorders on diagnosis, treatment, and survival of older adults with colon cancer. J Am Geriatr Soc. 2011;59(7):1268‑73.

97. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. Stat Med. 1999;18(6):695‑706.

98. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. Stat Med. 2007;26(11):2389‑430.

99. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing Risk of Death: An Important Consideration in Studies of Older Adults: COMPETING RISK OF DEATH IN STUDIES OF OLDER ADULTS. J Am Geriatr Soc. 2010;58(4):783‑7.

100. Fine J, Gray R. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Stat Assoc. 1999;94(446):496‑509.

101. Dartigues JF, Gagnon M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Commenges D, Sauvel C, et al. The Paquid epidemiological program on brain ageing. Neuroepidemiology. 1992;11 Suppl 1:14‑8.

102. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology. 2003;22(6):316‑25.

103. Pérès K, Matharan F, Allard M, Amieva H, Baldi I, Barberger-Gateau P, et al. Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. BMC Public Health. 2012;12:558.

104. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. The Gerontologist. 1969;9(3):179‑86.

105. 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. 1963;185:914‑9.

106. Radloff L. The CES-D Scale A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. Applied Psychological Measurement. 1977;1(3):385‑401.

107. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for epidemiologic studies-depression scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. Psychiatr Psychobiol. 1989;4(3):163‑6.

108. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. J Am Geriatr Soc. 2014;62(12):2261‑72.

109. Petit-Monéger A, Rainfray M, Soubeyran P, Bellera CA, Mathoulin-Pélissier S. Detection of frailty in elderly cancer patients: Improvement of the G8 screening test. J Geriatr Oncol. 2016;7(2):99‑107.

110. Schneeweiss S, Seeger JD, Maclure M, Wang PS, Avorn J, Glynn RJ. Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data. Am J Epidemiol. 2001;154(9):854‑64.

111. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. J Gerontol. oct 1966;21(4):556‑9.

112. Avlund K. Methodological challenges in measurements of functional ability in gerontological research. A review. Aging Milan Italy. 1997;9(3):164‑74.

113. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. The Gerontologist. 1970;10(1):20‑30.

114. Barberger-Gateau P, Rainville C, Letenneur L, Dartigues JF. A hierarchical model of domains of disablement in the elderly: a longitudinal approach. Disabil Rehabil. 2000;22(7):308‑17.

115. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189‑98.

116. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1973;123(575):467‑70.

117. Jones RN, Gallo JJ. Education and sex differences in the mini-mental state examination: effects of differential item functioning. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2002;57(6):P548-558.

118. Kohn R, Vicente B, Rioseco P, Saldivia S, Torres S. The mini-mental state examination: age and education distribution for a Latin American population. Aging Ment Health. 2008;12(1):66‑71.

119. Butler SM, Ashford JW, Snowdon DA. Age, education, and changes in the Mini-Mental State Exam scores of older women: findings from the Nun Study. J Am Geriatr Soc. 1996;44(6):675‑81.

120. Ishizaki J, Meguro K, Ambo H, Shimada M, Yamaguchi S, Hayasaka C, et al. A normative, community-based study of Mini-Mental State in elderly adults: the effect of age and educational level. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 1998;53(6):P359-363.

121. Farmer ME, Kittner SJ, Rae DS, Bartko JJ, Regier DA. Education and change in cognitive function. The Epidemiologic Catchment Area Study. Ann Epidemiol. 1995;5(1):1‑7.

122. Lechevallier-Michel N, Fabrigoule C, Lafont S, Letenneur L, Dartigues J-F. Normes pour le MMSE, le test de rétention visuelle de Benton, le set test d'Isaacs, le sous-test des codes de la WAIS et le test de barrage de Zazzo chez des sujets âgés de 70 ans et plus : données de la cohorte PAQUID. Rev Neurol (Paris). 2004;160(11):1059‑70.

123. Grigoletto F, Zappalà G, Anderson DW, Lebowitz BD. Norms for the Mini-Mental State Examination in a healthy population. Neurology. 1999;53(2):315‑20.

124. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. JAMA. 1993;269(18):2386‑91.

125. Ylikoski R, Erkinjuntti T, Sulkava R, Juva K, Tilvis R, Valvanne J. Correction for age, education and other demographic variables in the use of the Mini Mental State Examination in Finland. Acta Neurol Scand. 1992;85(6):391‑6.

126. Dufouil C, Clayton D, Brayne C, Chi LY, Dening TR, Paykel ES, et al. Population norms for the MMSE in the very old: estimates based on longitudinal data. Mini-Mental State Examination. Neurology. 2000;55(11):1609‑13.

127. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

128. Barlet M, Coldefy M, Collin C, Lucas-Gabrielli V. L'accessibilité potentielle localisée (APL) : une nouvelle mesure de l'accessibilité aux médecins généralistes libéraux. Etudes Résultats. 795.

129. Fedewa SA, Cokkinides V, Virgo KS, Bandi P, Saslow D, Ward EM. Association of insurance status and age with cervical cancer stage at diagnosis: National Cancer Database, 2000-2007. Am J Public Health. 2012;102(9):1782‑90.

130. Ferrante JM, Gonzalez EC, Roetzheim RG, Pal N, Woodard L. Clinical and demographic predictors of late-stage cervical cancer. Arch Fam Med. 2000;9(5):439‑45.

131. Chaix N, Chauvin P. L'apport des modèles multiniveau dans l'analyse contextuelle en épidémiologie sociale : une revue de littérature. Rev Santé Publique Epidémiologie. 50(5):489‑99.

132. Eide MJ, Krajenta R, Johnson D, Long JJ, Jacobsen G, Asgari MM, et al. Identification of Patients With Nonmelanoma Skin Cancer Using Health Maintenance Organization Claims Data. Am J Epidemiol. 2010;171(1):123‑8.

133. Bulliard J, Levi F, Panizzon R. Epidémiologie des cancers épithéliaux de la peau. Rev Médicale Suisse. 2009;5:882‑8.

134. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. Stat Med. 1997;16(9):965‑80.

135. Haas JS, Earle CC, Orav JE, Brawarsky P, Neville BA, Williams DR. Racial segregation and disparities in cancer stage for seniors. J Gen Intern Med. 2008;23(5):699‑705.

136. Grosclaude P, Bouvier A-M, Trétarre B, Delafosse P. Collecte et utilisation des stades de cancers : problèmes posés dans les études en population. Bull Epidémiol Hebd. 2013;43-44‑45:574‑80.

137. Andersen P, Klein J, osthoj S. Generalised Linear Models for Correlated Pseudo-Observations, with Applications to Multi-State Models. Biometrika. 90(1):15‑27.

138. de Wreede LC, Fiocco M, Putter H. The mstate package for estimation and prediction in non- and semi-parametric multi-state and competing risks models. Comput Methods Programs Biomed. 2010;99(3):261‑74.

139. Wreede LC de, Fiocco M, Putter H. mstate: An R Package for the Analysis of Competing Risks and Multi-State Models. J Stat Softw. 2011;38(7).

140. Klein JP, Gerster M, Andersen PK, Tarima S, Perme MP. SAS and R functions to compute pseudo-values for censored data regression. Comput Methods Programs Biomed. 2008;89(3):289‑300.

141. Karuturi M, Wong ML, Hsu T, Kimmick GG, Lichtman SM, Holmes HM, et al. Understanding cognition in older patients with cancer. J Geriatr Oncol. 2016;7(4):258‑69.

142. Frayne SM, Halanych JH, Miller DR, Wang F, Lin H, Pogach L, et al. Disparities in Diabetes Care: Impact of Mental Illness. Arch Intern Med. 2005;165(22):2631.

143. Brauner DJ, Muir JC, Sachs GA. Treating nondementia illnesses in patients with dementia. JAMA. 28 2000;283(24):3230‑5.

144. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS, Silliman RA. Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up. J Clin Oncol. 2010;28(3):380‑6.

145. Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantedosi F, Barbera S, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. J Clin Oncol. 2005;23(28):6865‑72.

146. Minaire P. Disease, illness and health: theoretical models of the disablement process. Bull World Health Organ. 1992;70(3):373‑9.

147. Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, Büla CJ, Hohmann C, Beck JC. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. Soc Sci Med 1982. 1999;48(4):445‑69.

148. van der Vorst A, Zijlstra GAR, Witte ND, Duppen D, Stuck AE, Kempen GIJM, et al. Limitations in Activities of Daily Living in Community-Dwelling People Aged 75 and Over: A Systematic Literature Review of Risk and Protective Factors. PloS One. 2016;11(10):e0165127.

149. Pérès K, Verret C, Alioum A, Barberger-Gateau P. The disablement process: factors associated with progression of disability and recovery in French elderly people. Disabil Rehabil. 2005;27(5):263‑76.

150. Yeom HA, Fleury J, Keller C. Risk factors for mobility limitation in community-dwelling older adults: a social ecological perspective. Geriatr Nurs N Y N. 2008;29(2):133‑40.

151. Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, Hoppenreys L, Blanc J-F, Ceccaldi J, et al. Functional Decline in Older Patients With Cancer Receiving First-Line Chemotherapy. J Clin Oncol. 2013;31(31):3877‑82.

152. Rønning B, Wyller TB, Jordhøy MS, Nesbakken A, Bakka A, Seljeflot I, et al. Frailty indicators and functional status in older patients after colorectal cancer surgery. J Geriatr Oncol. 2014;5(1):26‑32.

153. Owusu C, Schluchter M, Koroukian SM, Mazhuvanchery S, Berger NA. Racial disparities in functional disability among older women with newly diagnosed nonmetastatic breast cancer. Cancer. 2013;119(21):3839‑46.

154. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, Counsell SR, Stewart AL, Kresevic D, et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. J Am Geriatr Soc. 2003;51(4):451‑8.

155. Li LW, Zhang J, Liang J. Health among the oldest-old in China: Which living arrangements make a difference? Soc Sci Med. 2009;68(2):220‑7.

156. Freedman VA, Martin LG, Schoeni RF, Cornman JC. Declines in late-life disability: The role of early- and mid-life factors. Soc Sci Med. 2008;66(7):1588‑602.

157. Black SA, Rush RD. Cognitive and functional decline in adults aged 75 and older. J Am Geriatr Soc. 2002;50(12):1978‑86.

158. Desai AK, Grossberg GT, Sheth DN. Activities of daily living in patients with dementia: clinical relevance, methods of assessment and effects of treatment. CNS Drugs. 2004;18(13):853‑75.

159. Garman KS, Cohen HJ. Functional status and the elderly cancer patient. Crit Rev Oncol Hematol. 2002;43(3):191‑208.

160. Moody-Ayers SY, Mehta KM, Lindquist K, Sands L, Covinsky KE. Black-white disparities in functional decline in older persons: the role of cognitive function. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60(7):933‑9.

161. Avlund K, Lund R, Holstein BE, Due P, Sakari-Rantala R, Heikkinen R-L. The Impact of Structural and Functional Characteristics of Social Relations as Determinants of Functional Decline. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2004;59(1):S44‑51.

162. Lunney JR. Patterns of Functional Decline at the End of Life. JAMA. 14 mai 2003;289(18):2387.

163. Chen J-H, Chan D-CD, Kiely DK, Morris JN, Mitchell SL. Terminal trajectories of functional decline in the long-term care setting. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62(5):531‑6.

164. Biemar F, Foti M. Global progress against cancer—challenges and opportunities. Cancer Biol Med. 2013;10(4):183‑6.

165. Kripke ML. Reducing death from cancer: what will it take? Tumor Biol. 2012;33(5):1275‑8.

166. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Campos B, Chavez LR, Anton-Culver H. Sociodemographic disparities in advanced ovarian cancer survival and adherence to treatment guidelines. Obstet Gynecol. 2015;125(4):833‑42.

167. Reyes-Ortiz CA, Goodwin JS, Freeman JL, Kuo Y-F. Socioeconomic status and survival in older patients with melanoma. J Am Geriatr Soc. 2006;54(11):1758‑64.

168. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. J Clin Oncol. 2010;28(12):2038‑45.

169. White A, Vernon SW, Franzini L, Du XL. Racial disparities in colorectal cancer survival: to what extent are racial disparities explained by differences in treatment, tumor characteristics, or hospital characteristics? Cancer. 1 oct 2010;116(19):4622‑31.

170. Haas JS, Earle CC, Orav JE, Brawarsky P, Keohane M, Neville BA, et al. Racial segregation and disparities in breast cancer care and mortality. Cancer. 2008;113(8):2166‑72.

171. Cook LS, Nelson HE, Cockburn M, Olson SH, Muller CY, Wiggins CL. Comorbidities and endometrial cancer survival in Hispanics and non-Hispanic whites. Cancer Causes Control CCC. 2013;24(1):61‑9.

172. Nurgalieva ZZ, Franzini L, Morgan R, Vernon SW, Liu CC, Du XL. Surveillance mammography use after treatment of primary breast cancer and racial disparities in survival. Med Oncol Northwood Lond Engl. 2013;30(4):691.

173. Smith-Gagen J, Carrillo JE, Ang A, Pérez-Stable EJ. Practices that reduce the Latina survival disparity after breast cancer. J Womens Health 2002. 2013;22(11):938‑46.

174. Sail K, Franzini L, Lairson D, Du X. Differences in treatment and survival among African-American and Caucasian women with early stage operable breast cancer. Ethn Health. 2012;17(3):309‑23.

175. Farjah F, Wood DE, Yanez ND, Vaughan TL, Symons RG, Krishnadasan B, et al. Racial disparities among patients with lung cancer who were recommended operative therapy. Arch Surg Chic Ill 1960. 2009;144(1):14‑8.

176. Curtis E, Quale C, Haggstrom D, Smith-Bindman R. Racial and ethnic differences in breast cancer survival: how much is explained by screening, tumor severity, biology, treatment, comorbidities, and demographics? Cancer. 2008;112(1):171‑80.

177. Kirsner RS, Wilkinson JD, Ma F, Pacheco H, Federman DG. The association of Medicare health care delivery systems with stage at diagnosis and survival for patients with melanoma. Arch Dermatol. 2005;141(6):753‑7.

178. Breslin TM, Morris AM, Gu N, Wong SL, Finlayson EV, Banerjee M, et al. Hospital factors and racial disparities in mortality after surgery for breast and colon cancer. J Clin Oncol. 2009;27(24):3945‑50.

179. Morris AM, Wei Y, Birkmeyer NJO, Birkmeyer JD. Racial disparities in late survival after rectal cancer surgery. J Am Coll Surg. 2006;203(6):787‑94.

180. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Thuret R, Tian Z, Shariat SF, et al. Competing-risks mortality after radiotherapy vs. observation for localized prostate cancer: a population-based study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(1):95‑103.

181. Sun M, Trinh Q-D, Bianchi M, Hansen J, Hanna N, Abdollah F, et al. A non-cancer-related survival benefit is associated with partial nephrectomy. Eur Urol. 2012;61(4):725‑31.

182. Du XL, Fang S, Vernon SW, El-Serag H, Shih YT, Davila J, et al. Racial disparities and socioeconomic status in association with survival in a large population-based cohort of elderly patients with colon cancer. Cancer. 2007;110(3):660‑9.

183. Geronimus AT, Bound J, Neidert LJ. On the Validity of Using Census Geocode Characteristics to Proxy Individual Socioeconomic Characteristics. J Am Stat Assoc. 1996;91(434):529‑37.

184. Hanley GE, Morgan S. On the validity of area-based income measures to proxy household income. BMC Health Serv Res. 2008;8:79.

185. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, Dunn RL, Underwood W 3rd, Montie JE, et al. Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. Urology. 2004;64(2):292‑7.

186. Onega T, Duell EJ, Shi X, Demidenko E, Goodman DC. Race versus place of service in mortality among medicare beneficiaries with cancer. Cancer. 2010;116(11):2698‑702.

187. Schootman M, Jeffe DB, Lian M, Gillanders WE, Aft R. The role of poverty rate and racial distribution in the geographic clustering of breast cancer survival among older women: a geographic and multilevel analysis. Am J Epidemiol. 2009;169(5):554‑61.

188. Hox JJ, Moerbeek M, Schoot R van de. Multilevel Analysis: Techniques and Applications, Second Edition. Routledge; 2010. 539 p.

189. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. Am J Public Health. 1989;79(3):340‑9.

190. Dasgupta P, Cramb SM, Aitken JF, Turrell G, Baade PD. Comparing multilevel and Bayesian spatial random effects survival models to assess geographical inequalities in colorectal cancer survival: a case study. Int J Health Geogr. 2014;13:36.

191. Bach PB, Guadagnoli E, Schrag D, Schussler N, Warren JL. Patient demographic and socioeconomic characteristics in the SEER-Medicare database applications and limitations. Med Care. 2002;40(8 Suppl):IV-19-25.

192. Warren JL, Klabunde CN, Schrag D, Bach PB, Riley GF. Overview of the SEER-Medicare data: content, research applications, and generalizability to the United States elderly population. Med Care. 2002;40(8 Suppl):IV-3-18.

193. Galvin A, Delva F, Helmer C, Rainfray M, Bellera C, Rondeau V, et al. Sociodemographic, socioeconomic, and clinical determinants of survival in patients with cancer: A systematic review of the literature focused on the elderly. J Geriatr Oncol. 2017 (In Press)

194. Hubbard RE, Searle SD, Mitnitski A, Rockwood K. Effect of smoking on the accumulation of deficits, frailty and survival in older adults: a secondary analysis from the Canadian Study of Health and Aging. J Nutr Health Aging. 2009;13(5):468‑72.

195. Noale M, Minicuci N, Bardage C, Gindin J, Nikula S, Pluijm S, et al. Predictors of mortality: an international comparison of socio-demographic and health characteristics from six longitudinal studies on aging: the CLESA project. Exp Gerontol. 2005;40(1‑2):89‑99.

196. Tessier JF, Nejjari C, Letenneur L, Barberger-Gateau P, Dartigues JF, Salamon R. Smoking and eight-year mortality in an elderly cohort. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2000;4(8):698‑704.

197. Registre général des cancers de la Gironde. http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/REGISTRES-CANCERS-AQUITAINE/Rg/R_Accueil.aspx.

198. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. 2013;9(1):63‑75.e2.

199. Goldberg M, Luce D. Les effets de sélection dans les cohortes épidémiologiques. Nature, causes et conséquences. Rev Epidemiol Sante Publique. 2001;49:477‑92.

200. Gentil-Brevet J, Colonna M, Danzon A, Grosclaude P, Chaplain G, Velten M, et al. The influence of socio-economic and surveillance characteristics on breast cancer survival: a French population-based study. Br J Cancer. 2008;98(1):217‑24.

201. Clegg LX, Reichman ME, Miller BA, Hankey BF, Singh GK, Lin YD, et al. Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study. Cancer Causes Control. 2009;20(4):417‑35.

202. Kumachev A, Trudeau ME, Chan KKW. Associations among socioeconomic status, patterns of care, and outcomes in breast cancer patients in a universal health care system: Ontario's experience: Socioeconomic Status and Cancer Outcomes. Cancer. 2016;122(6):893‑8.

203. Byers TE, Wolf HJ, Bauer KR, Bolick-Aldrich S, Chen VW, Finch JL, et al. The impact of socioeconomic status on survival after cancer in the United States: Findings from the National Program of Cancer Registries Patterns of Care Study. Cancer. 2008;113(3):582‑91.

204. Li R, Daniel R, Rachet B. How much do tumor stage and treatment explain socioeconomic inequalities in breast cancer survival? Applying causal mediation analysis to population-based data. Eur J Epidemiol. 2016;31(6):603‑11.

205. Kroenke CH, Kubzansky LD, Schernhammer ES, Holmes MD, Kawachi I. Social Networks, Social Support, and Survival After Breast Cancer Diagnosis. J Clin Oncol. 2006;24(7):1105‑11.

206. Ikeda A, Kawachi I, Iso H, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S. Social support and cancer incidence and mortality: the JPHC study cohort II. Cancer Causes Control. 2013;24(5):847‑60.

207. Barger SD. Social Integration, Social Support and Mortality in the US National Health Interview Survey: Psychosom Med. 2013;75(5):510‑7.

208. Dury R. Social isolation and loneliness in the elderly: an exploration of some of the issues. Br J Community Nurs. 2014;19(3):125‑8.

209. Bonnetain F, Dahan L, Maillard E, Ychou M, Mitry E, Hammel P, et al. Time until definitive quality of life score deterioration as a means of longitudinal analysis for treatment trials in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. Eur J Cancer. 2010;46(15):2753‑62.

210. Ellis L, Canchola AJ, Spiegel D, Ladabaum U, Haile R, Gomez SL. Racial and Ethnic Disparities in Cancer Survival: The Contribution of Tumor, Sociodemographic, Institutional, and Neighborhood Characteristics. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2017.

211. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. J Epidemiol Community Health. 2012;66(11):982‑9.

212. Bryere J, Dejardin O, Launay L, Colonna M, Grosclaude P, Launoy G. Environnement sociéconomique et incidence des cancers en France. Bull Epidémiol Hebd. 2017;4:68‑77.

213. Greenland S, Morgenstern H. Ecological bias, confounding, and effect modification. Int J Epidemiol. 1989;18(1):269‑74.

214. Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé. Sect. Texte n°33, JORF n°0301 décembre, 2016.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Facteurs pris en compte dans le projet INCAPAC 169

Annexe 2. Echelle Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D).....173

Annexe 3. Echelle de dépendance à la grosse mobilité de Rosow et Breslau 174

Annexe 4. Echelle d'activités instrumentales de la vie quotidienne de Lawton.....175

Annexe 5. Echelle d'activités de la vie quotidienne de Katz.....177

Annexe 6. Questionnaire du Mini-Mental State Examination 178

Annexe 7. Répartition de l'APL de médecins généralistes libéraux en France en 2014. Source : DRESS.....180

Annexe 8. Caractéristiques des sujets inclus dans le projet INCAPAC (n=486).....181

Annexe 9. Localisation des tumeurs des sujets inclus dans l'étude selon la connaissance du statut du stade de cancer au diagnostic, projet INCAPAC (n=486).....186

Annexe 10. Localisation des tumeurs des sujets inclus dans l'analyse des déterminants d'un stade avancé de cancer au diagnostic selon le stade de cancer au diagnostic (n=424) 187

Annexe 11.A. Déterminants d'un stade avancé de cancer au diagnostic chez des sujets âgés, analyse principale, modèle de régression logistique, analyse de sensibilité tumeurs de la peau (autres que mélanomes) exclues (n=424).....188

Annexe 11.B. Déterminants d'un stade avancé de cancer au diagnostic chez des sujets âgés, analyse secondaire, modèle de régression logistique, analyse de sensibilité tumeurs de la peau (autres que mélanomes) exclues (n=424).....188

Annexe 12.A. Déterminants d'un stade avancé de cancer au diagnostic chez des sujets âgés, analyse principale, modèle de régression logistique, analyse de sensibilité hémopathies malignes exclues (n=424) 189

Annexe 12.B. Déterminants d'un stade avancé de cancer au diagnostic chez des sujets âgés, analyse secondaire, modèle de régression logistique, analyse de sensibilité hémopathies malignes exclues (n=424) 189

Annexe 13. Caractéristiques des sujets inclus dans l'étude selon la connaissance du statut du traitement, projet INCAPAC (n=486).....190

Annexe 14. Caractéristiques des sujets inclus dans l'analyse des déterminants de l'administration d'un traitement selon le délai entre le diagnostic de cancer et la mise en traitement (n=372).....191

Annexe 15. Déterminants de l'administration d'un traitement et du décès toute cause chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse de sensibilité sujets ayant un délai nul entre le diagnostic de cancer et la mise en traitement exclus, modèle multi-état, projet INCAPAC (n=301).....192

Annexe 16. Déterminants de l'administration d'un traitement et du décès toute cause chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse de sensibilité tumeurs de la peau (autres que mélanomes) exclues, modèle multi-état, projet INCAPAC (n=371).....193

Annexe 17.A. Déterminants du déclin fonctionnel chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse principale, analyse de sensibilité tumeurs de la peau (autres que mélanomes) exclues, modèle de régression logistique, projet INCAPAC 194

Annexe 17.B. Déterminants du déclin fonctionnel chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse secondaire, analyse de sensibilité tumeurs de la peau (autres que mélanomes) exclues, modèle de régression logistique, projet INCAPAC 195

Annexe 18. Déterminants de la survie globale chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse de sensibilité tumeurs de la peau (autres que mélanomes) exclues, modèle de Cox, projet INCAPAC (n=390) 196

Annexe 1. Facteurs pris en compte dans le projet INCAPAC

Information	Source	Temps de recueil[a]	Codage initial	Codage pour les analyses
Caractéristiques démographiques et socio-économiques				
Age au diagnostic de cancer	Registres des cancers	Diagnostic de cancer	[65 ; 70[[70 ; 75[[75 ; 80[[80 ; 85[[85 ; 90[90 ans et plus	[65 ; 80[[80 ; 85[85 ans et plus
Sexe du patient	Registres des cancers	Diagnostic de cancer	Masculin Féminin	Masculin Féminin
Niveau d'éducation	Cohortes de personnes âgées	Visite d'inclusion	Pas de scolarité ou niveau primaire non validé Niveau primaire validé ou secondaire court non validé Niveau secondaire court validé ou secondaire long non validé Niveau secondaire long validé ou supérieur non validé Enseignement supérieur validé	Niveau primaire ou inférieur Supérieur au niveau primaire
Profession principale au cours de la vie	Cohortes de personnes âgées	Visite d'inclusion	Agriculteurs exploitants Artisans, commerçants et chefs d'entreprise Cadres et professions intellectuelles supérieures Professions intermédiaires Employés Ouvriers Sans activité professionnelle	

Information	Source	Temps de recueil[a]	Codage initial	Codage pour les analyses
Situation familiale	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Marié(e) ou en couple Divorcé(e) ou séparé(e) Veuf(ve) Célibataire Autre NSP	Marié(e) ou en couple Divorcé(e), séparé(e), veuf(ve) ou célibataire Inconnu
Mode de vie	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Seul(e) En couple Cohabitation familiale Cohabitation non familiale Autre NSP	
Type de logement	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Domicile personnel ou familial Famille d'accueil Logement-foyer, résidence pour personnes âgées Maison de retraite Congrégation religieuse Long séjour hospitalier Autre NSP	
Vit seul	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Non Oui	Non Oui
Revenu mensuel du foyer	Cohortes de personnes âgées	Visite spécifique[b]	< 1 500 € ≥ 1 500 € Ne souhaite pas répondre NSP	< 1 500 € ≥ 1 500 € Inconnu
Institutionnalisation	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Non Oui	Non Oui

Information	Source	Temps de recueil[a]	Codage initial	Codage pour les analyses
Habitudes de vie				
Consommation de vin	Cohortes de personnes âgées	Visite spécifique[c]	Nombre de verres de vin par semaine	
Statut tabagique	Cohortes de personnes âgées	Visite spécifique[d]	Non-fumeur Ancien fumeur Fumeur	Non-fumeur Fumeur ou ancien fumeur
Santé				
Santé subjective	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Très bonne Bonne Moyenne Mauvaise Très mauvaise	Très bonne, bonne Moyenne, mauvaise ou très mauvaise
Symptomatologie dépressive	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Pas de symptomatologie dépressive Symptomatologie dépressive	Pas de symptomatologie dépressive Symptomatologie dépressive Manquante
Nombre de médicaments pris par jour	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	6 médicaments et moins Plus de 6 médicaments	6 médicaments et moins Plus de 6 médicaments
Dépendance				
Dépendance à la grosse mobilité	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Totalement autonome pour les 3 activités Dépendant pour au moins une des 3 activités	Totalement autonome pour les 3 activités Dépendant pour au moins une des 3 activités
Dépendance aux IADL	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Totalement autonome pour les 5 (hommes) ou les 8 (femmes) activités Dépendant pour au moins une de ces activités	Totalement autonome pour les 5 (hommes) ou les 8 (femmes) activités Dépendant pour au moins une de ces activités

Information	Source	Temps de recueil[a]	Codage initial	Codage pour les analyses
Dépendance aux ADL	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Totalement autonome pour les 5 activités (continence exclue) Dépendant pour au moins une des 5 activités	Totalement autonome pour les 5 activités (continence exclue) Dépendant pour au moins une des 5 activités
Dépendance hiérarchisée	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Autonomie Dépendance légère Dépendance modérée Dépendance lourde	Autonomie Dépendance légère Dépendance modérée Dépendance lourde
Restriction de la mobilité	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Confinement au lit ou au fauteuil Confinement au domicile Confinement au voisinage ou au quartier Aucune restriction	
Allocation personnalisée d'autonomie	Cohortes de personnes âgées		Non Oui	
Neuro-cognition				
Score au MMSE	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Score sur 30	
Score au set test d'Isaac	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Score	
Déficit cognitif	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Non Oui	Non Oui
Diagnostic de démence	Cohortes de personnes âgées	Visite pré-diagnostic	Non Oui	Non Oui
Caractéristiques liées au cancer				
Stade avancé de cancer au diagnostic	Registres des cancers	Diagnostic de cancer	Non Oui Inconnu	Non Oui Inconnu
Traitement	Registres des cancers	Suivi de prise en charge	Oui Non Inconnu	Oui Non Inconnu

[a] Temps de recueil considéré dans le cadre du projet, [b] T0 et T10 pour PAQUID, tous les suivis sauf S2 pour 3C, T0 pour AMI, [c] Tous les suivis à partir de T8 pour PAQUID, tous les suivis sauf S6 et S7 pour 3C, tous les suivis pour AMI, [d] Tous les suivis sauf T1 T3 et T5 pour PAQUID, T0 S1 S2 pour 3C, tous les suivis pour AMI

Annexe 2. Echelle Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D)

Je vais maintenant vous proposer des phrases qui décrivent les impressions que vous avez ressenties durant la semaine écoulée. Il ne s'agit plus de sentiments que vous éprouvez en général mais de vos impressions actuelles. Pour chacune de ces impressions, je vous demanderai de m'indiquer si vous l'avez ressentie jamais, occasionnellement, assez souvent ou fréquemment au cours de la semaine écoulée.

	Jamais ou très rarement	Occasionnellement	Assez souvent	Fréquemment tout le temps
	0	1	2	3
J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas				
Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit				
J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis				
J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres				
J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais				
Je me suis senti(e) déprimé(e)				
J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort				
J'ai été confiant(e) en l'avenir				
J'ai pensé que ma vie était un échec				
Je me suis senti(e) craintif(ve)				
Mon sommeil n'a pas été bon				
J'ai été heureux(se)				
J'ai parlé moins que d'habitude				
Je me suis senti(e) seul(e)				
Les autres ont été hostiles envers moi				
J'ai profité de la vie				
J'ai eu des crises de larmes				
Je me suis senti(e) triste				
J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas				
J'ai manqué d'entrain				
	3	2	1	0

Annexe 3. Echelle de dépendance à la grosse mobilité de Rosow et Breslau

Lesquelles des tâches suivantes pouvez-vous faire sans aide ?

Gros travail domestique (changer la tapisserie, laver les murs)

☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Marcher entre 500 m et 1 km

☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Monter et descendre un escalier de 2 étages

☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Annexe 4. Echelle d'activités instrumentales de la vie quotidienne de Lawton

POUR LES DEUX SEXES :

Capacité à utiliser le téléphone :

 Je n'ai pas le téléphone

 Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros, etc

 Je compose un petit nombre de numéros bien connus

 Je réponds au téléphone mais n'appelle pas

 Je suis incapable d'utiliser le téléphone.

Faire les courses :

 Je fais toutes mes courses de façon indépendante

 Je fais seulement les petits achats tout(e) seul(e)

 J'ai besoin d'être accompagné(e), quelle que soit la course

 Je suis totalement incapable de faire les courses.

Moyen de transport :

 Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture)

 Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus

 Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)

 Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e)

 Je ne me déplace pas du tout.

Responsabilité pour la prise des médicaments :

 Je ne prends jamais de médicaments

 Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire

 Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance

 Je suis incapable de les prendre de moi-même.

Capacité à gérer son budget :

 Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures…)

 Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (pour planifier les grosses dépenses)

 Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour

POUR LES FEMMES SEULEMENT

Préparation des repas :

 Je prévois, prépare et sers des repas de façon indépendante

 Je les prépare si on me fournit les ingrédients

 Je suis capable de réchauffer des plats déjà préparés

 J'ai besoin qu'on me prépare et serve les repas

Entretien de la maison :

 J'entretiens la maison seul(e) ou avec une aide occasionnelle, par exemple pour les gros travaux

 Je ne fais que les petits travaux d'entretien quotidiens (vaisselle, lit, petit bricolage …)

 Je fais les petits travaux, mais sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant

 J'ai besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien de la maison

 Je ne peux pas participer du tout à l'entretien de la maison

Lessive :

 Je fais toute ma lessive personnelle ou la porte moi-même au pressing

 Je lave les petites affaires

 Toute la lessive doit être faite par d'autres.

Annexe 5. Echelle d'activités de la vie quotidienne de Katz

Toilette (lavabo, bain ou douche) :

 Besoin d'aucune aide

 Besoin d'aide pour une seule partie du corps (dos, jambes ou pieds)

 Besoin d'aide pour la toilette de plusieurs parties du corps, ou toilette impossible.

Habillage (prend ses vêtements dans l'armoire ou les tiroirs, sous-vêtements et vêtements d'extérieur compris ; utilise boutons et fermeture éclair) :

 Besoin d'aucune aide

 Besoin d'une aide uniquement pour lacer ses chaussures, boutonner, fermer une fermeture éclair

 Besoin d'aide pour prendre ses vêtements ou s'habiller, ou reste partiellement ou complètement déshabillé(e)

Aller aux W-C (pour uriner ou déféquer, s'essuyer et se rhabiller) :

 Besoin d'aucune aide (aide possible pour se rendre aux W-C : canne, fauteuil roulant …)

 Besoin d'une aide

 Ne va pas aux W-C.

Locomotion :

 Besoin d'aucune aide pour entrer et sortir du lit, s'asseoir ou se lever d'une chaise (peut utiliser un support comme une canne ou un déambulateur)

 Besoin d'une aide

 Ne quitte pas le lit.

Continence :

 Contrôle complet des urines et des selles

 Accidents occasionnels

 Incontinence totale, nécessité de sondage ou de surveillance permanente.

Alimentation :

 Besoin d'aucune aide

 Besoin d'aide pour couper la viande ou beurrer le pain

 Besoin d'aide complète ou alimentation artificielle.

Annexe 6. Questionnaire du Mini-Mental State Examination

1) Quel jour de la semaine sommes-nous ? /__/

2) Quelle est la date aujourd'hui ? /__/

3) En quel mois sommes-nous ? /__/

4) En quelle saison sommes-nous ? /__/

5) En quelle année sommes-nous ? /__/

6) Où sommes-nous ici ? (Quel hôpital, quelle maison de retraite, rue, lieu-dit ...) /__/

7) A quel étage sommes-nous ? /__/

8) Dans quelle ville sommes-nous ? /__/

9) Dans quel département sommes-nous ? /__/

10) Dans quel pays sommes-nous ? /__/

L'examinateur doit prononcer les mots suivants au rythme de un par seconde.
En cas de difficultés, recommencer jusqu'à 5 fois

Répétez les mots suivants : **citron, clé, ballon**

11) 1er mot cité /__/
12) 2nd mot cité /__/
13) 3ème mot cité /__/

Soustraire 7 de 100 ainsi de suite.

14) 93 /__/
15) 86 /__/
16) 79 /__/
17) 72 /__/
18) 65 /__/

Vous souvenez-vous des trois mots que vous avez répétés tout à l'heure ?

19) 1er mot cité /__/
20) 2nd mot cité /__/
21) 3ème mot cité /__/

22) Qu’est-ce-que c’est que cela (montrer un crayon) /__/

23) Qu’est-ce-que c’est que cela (montrer la montre) /__/

24) Répétez : **pas de si ni de mais** /__/

Faire exécuter au sujet les trois ordres successifs

25) **Prenez cette feuille de papier,** /__/

26) **pliez-la par le milieu, et** /__/

27) **posez-la par terre.** /__/

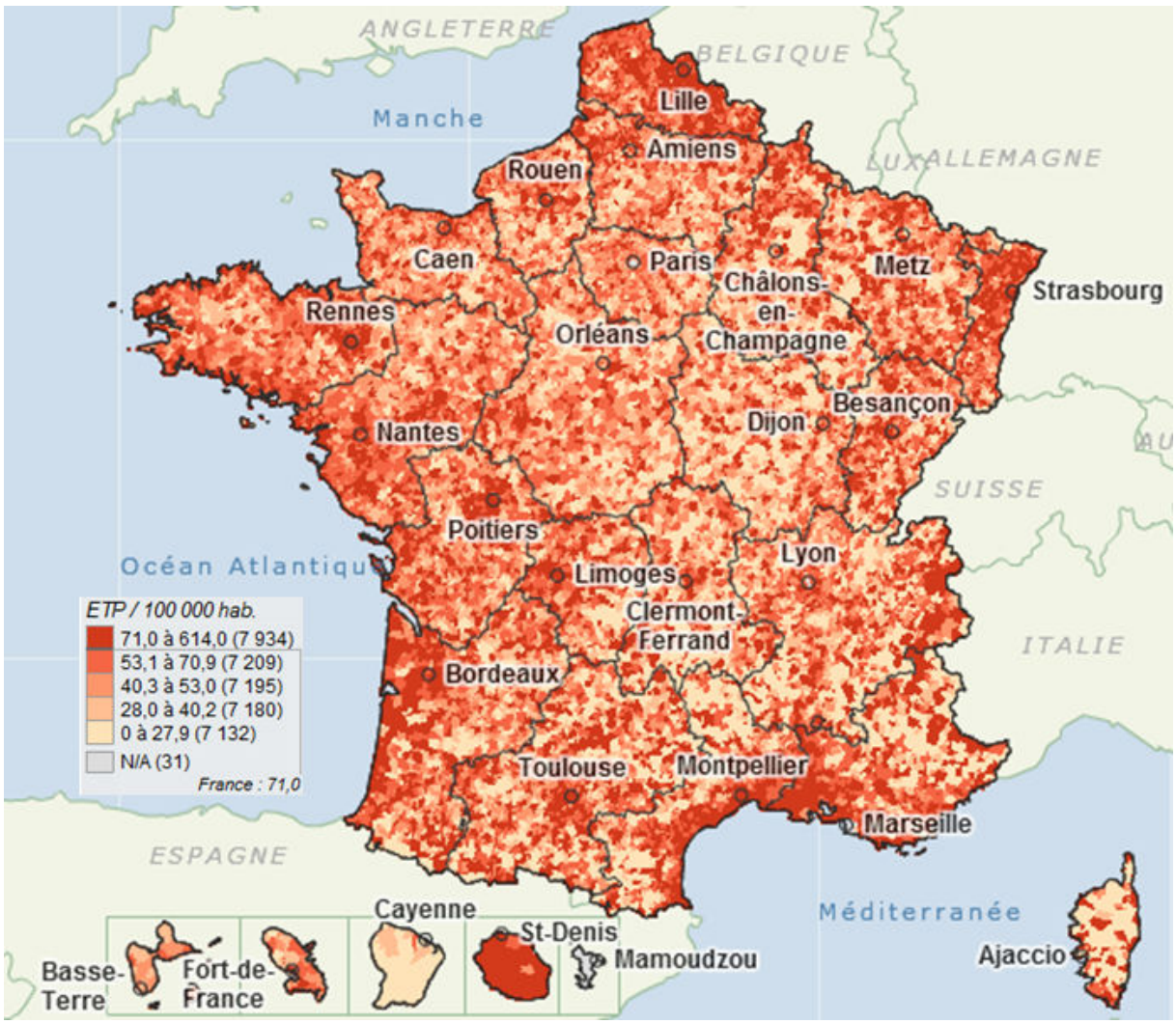
28) Lisez ce qui est écrit et faites l’action : **fermez les yeux** /__/

29) Ecrivez une phrase de votre choix sur cette feuille /__/

30) Copiez ce dessin sur cette feuille /__/

Score total sur 30 : /__/__/

Annexe 7. Répartition de l'APL de médecins généralistes libéraux en France en 2014. Source : DRESS



Annexe 8. Caractéristiques des sujets inclus dans le projet INCAPAC (n=486)

	Population totale		PAQUID (n=64)		3C (n=305)		AMI (n=117)	
	Effectif	(%)	Effectif	(%)	Effectif	(%)	Effectif	(%)
Caractéristiques sociodémographiques et socioéconomiques								
Age au diagnostic de cancer								
[65-80[	141	(29,0)	-	-	87	(28,5)	54	(46,1)
[80-85[	156	(32,1)	12	(18,7)	110	(36,1)	34	(29,1)
85 ans et plus	189	(38,9)	52	(81,3)	108	(35,4)	29	(24,8)
Sexe								
Féminin	269	(55,4)	39	(60,9)	146	(47,9)	33	(28,2)
Masculin	217	(44,6)	25	(39,1)	159	(52,1)	84	(71,8)
Niveau d'éducation								
Pas de scolarité ou niveau primaire non validé	103	(21,2)	12	(18,8)	28	(9,2)	63	(53,9)
Niveau primaire validé ou secondaire court non validé	133	(27,4)	24	(37,5)	72	(23,6)	37	(31,6)
Niveau secondaire court validé ou secondaire long non validé	95	(19,5)	13	(20,3)	69	(22,6)	13	(11,1)
Niveau secondaire long validé ou supérieur non validé	72	(14,8)	5	(7,8)	65	(21,3)	2	(1,7)
Enseignement supérieur validé	83	(17,1)	10	(15,6)	71	(23,3)	2	(1,7)
Profession et catégorie sociale principale								
Agriculteurs exploitants	46	(9,5)	1	(1,6)	2	(0,7)	43	(36,8)
Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	29	(6,0)	6	(9,4)	22	(7,2)	1	(0,8)
Cadres et professions intellectuelles supérieures	75	(15,4)	13	(20,3)	57	(18,7)	5	(4,3)
Professions intermédiaires	77	(15,8)	7	(10,9)	69	(22,6)	1	(0,8)
Employés	110	(22,6)	21	(32,8)	84	(27,5)	5	(4,3)
Ouvriers	117	(24,1)	10	(15,6)	45	(14,8)	62	(53,0)
Sans activité professionnelle	32	(6,6)	6	(9,4)	26	(8,5)	-	-

	Population totale		PAQUID (n=64)		3C (n=305)		AMI (n=117)	
	Effectif	(%)	Effectif	(%)	Effectif	(%)	Effectif	(%)
Situation familiale *(visite précédant le diagnostic)*								
Marié(e) ou en couple	268	(55,1)	34	(53,1)	151	(49,5)	83	(70,9)
Divorcé(e) ou séparé(e)	32	(6,6)	1	(1,5)	28	(9,2)	3	(2,6)
Veuf(ve)	164	(33,8)	27	(42,3)	111	(36,4)	26	(22,2)
Célibataire	21	(4,3)	2	(3,1)	15	(4,9)	4	(3,4)
Inconnu	1	(0,2)	-	-			1	(0,9)
Type de logement *(visite précédant le diagnostic)*								
Domicile personnel ou familial	451	(92,8)	59	(92,2)	282	(92,5)	110	(94,0)
Famille d'accueil	4	(0,8)	-	-	-	-	4	(3,4)
Logement-foyer, résidence pour personnes âgées	19	(3,9)	-	-	16	(5,2)	3	(2,6)
Maison de retraite	12	(2,5)	5	(7,8)	7	(2,3)	-	-
Institutionnalisation								
Oui	15	(3,1)	5	(7,8)	7	(2,3)	3	(2,6)
Non	471	(96,9)	59	(92,2)	298	(97,7)	114	(97,4)
Revenu mensuel du foyer *(visite précédant le diagnostic)*								
Inférieur à 1 500€	198	(40,8)	24	(37,5)	111	(36,4)	63	(53,9)
Supérieur ou égal à 1 500€	249	(51,2)	29	(45,3)	185	(60,7)	35	(29,9)
Inconnu	39	(8,0)	11	(17,2)	9	(2,9)	19	(16,2)
Habitudes de vie								
Statut tabagique *(visite précédant le diagnostic)*								
Non-fumeur	261	(53,7)	33	(51,6)	164	(53,8)	64	(54,7)
Fumeur	24	(4,9)	-	-	19	(6,2)	5	(4,3)
Ancien fumeur	188	(38,7)	31	(48,4)	116	(38,0)	41	(35,0)
Inconnu	13	(2,7)	-	-	6	(2,0)	7	(6,0)

	Population totale		PAQUID (n=64)		3C (n=305)		AMI (n=117)	
	Effectif	(%)	Effectif	(%)	Effectif	(%)	Effectif	(%)
Santé								
Santé subjective *(visite précédant le diagnostic)*								
Très bonne	24	(4,9)	8	(12,5)	13	(4,3)	3	(2,6)
Bonne	220	(45,3)	28	(43,7)	146	(47,9)	46	(39,3)
Moyenne	195	(40,1)	19	(29,7)	119	(39,0)	57	(48,7)
Mauvaise	25	(5,1)	3	(4,7)	16	(5,2)	6	(5,1)
Très mauvaise	8	(1,7)	-	-	5	(1,6)	3	(2,6)
Inconnu	14	(2,9)	6	(9,4)	6	(2,0)	2	(1,7)
Polymédication *(visite précédant le diagnostic)*								
≤6	287	(59,1)	38	(59,4)	185	(60,7)	64	(54,7)
>6	196	(40,3)	25	(39,1)	118	(38,7)	53	(45,3)
Inconnu	3	(0,6)	1	(1,5)	2	(0,6)	-	-
Symptomatologie dépressive *(visite précédant le diagnostic)*								
Oui	47	(9,7)	7	(10,9)	29	(9,5)	11	(9,4)
Non	390	(80,2)	46	(71,9)	251	(82,3)	93	(79,5)
Manquante	49	(10,1)	11	(17,2)	25	(8,2)	13	(11,1)
Dépendance								
Dépendance aux ADL *(visite précédant le diagnostic)*								
Totalement autonome pour les 5 activités de l'échelle de Katz (continence exclue)	451	(92,8)	55	(85,9)	292	(95,8)	104	(88,9)
Dépendant pour au moins une des 5 activités	34	(7,0)	*9*	*(14,1)*	*12*	*(3,9)*	*13*	*(11,1)*
Inconnu	1	(0,2)	-	-	1	(0,3)	-	-
Dépendance aux IADL *(visite précédant le diagnostic)*								
Totalement autonome pour les 5 (hommes) ou les 8 (femmes)	319	(65,7)	33	(51,6)	210	(68,9)	76	(65,0)
Dépendant pour au moins une de ces activités	160	(32,9)	*31*	*(48,4)*	*89*	*(29,2)*	*40*	*(34,2)*
Inconnu	7	(1,4)	-	-	6	(1,9)	1	(0,8)
Incapacité à la grosse mobilité *(visite précédant le diagnostic)*								
Totalement autonome pour les 3 activités	129	(26,5)	12	(18,7)	84	(27,5)	33	(28,2)
Dépendant pour au moins une des 3 activités	350	(72,0)	*51*	*(79,7)*	*215*	*(70,5)*	*84*	*(71,8)*
Inconnu	7	(1,5)	1	(1,6)	6	(2,0)	-	-

	Population totale		PAQUID (n=64)		3C (n=305)		AMI (n=117)	
	Effectif	(%)	Effectif	(%)	Effectif	(%)	Effectif	(%)
Dépendance hiérarchisée *(visite précédant le diagnostic)*								
Autonomie	119	(24,5)	12	(18,7)	79	(25,9)	28	(23,9)
Dépendance légère	197	(40,5)	20	(31,2)	130	(42,6)	47	(40,2)
Dépendance modérée	117	(24,1)	22	(34,4)	72	(23,6)	23	(19,7)
Dépendance lourde	31	(6,4)	9	(14,1)	10	(3,3)	12	(10,3)
Inconnu	22	(4,5)	1	(1,6)	14	(4,6)	7	(5,9)
Neuro-cognition								
Déficit cognitif *(visite précédant le diagnostic)*								
Oui	120	(24,6)	15	(23,4)	57	(18,7)	48	(41,0)
Non	344	(70,9)	46	(71,9)	234	(76,7)	64	(54,7)
Inconnu	22	(4,5)	3	(4,7)	14	(4,6)	5	(4,3)
Diagnostic de démence *(visite précédant le diagnostic)*								
Oui	61	(12,6)	14	(21,9)	26	(8,5)	21	(18,0)
Non	423	(87,0)	50	(78,1)	279	(91,5)	94	(80,3)
Inconnu	2	(0,4)	-	-	-	-	2	(1,7)
Caractéristiques géographiques								
Lieu de résidence *(au diagnostic)*								
Rural	112	(23,0)	17	(26,6)	3	(1,0)	92	(78,6)
Urbain	374	(77,0)	47	(73,4)	302	(99,0)	25	(21,4)
APL *(au diagnostic)*								
[0-79,5]	133	(27,4)	18	(28,1)	48	(15,7)	67	(57,3)
> 79,5	353	(72,6)	46	(71,9)	257	(84,3)	50	(42,7)
Caractéristiques liées au cancer								
Stade avancé de cancer au diagnostic								
Non	300	(61,7)	39	(60,9)	190	(62,3)	71	(60,7)
Oui	124	(25,5)	15	(23,5)	78	(25,6)	31	(26,5)
Inconnu	62	(12,8)	10	(15,6)	37	(12,1)	15	(12,8)

	Population totale		PAQUID (n=64)		3C (n=305)		AMI (n=117)	
	Effectif	(%)	Effectif	(%)	Effectif	(%)	Effectif	(%)
Traitement								
Oui	372	(76,5)	47	(73,4)	239	(78,4)	86	(73,5)
Non	78	(16,1)	13	(20,3)	49	(16,1)	16	(13,7)
Inconnu	36	(7,4)	4	(6,3)	17	(5,5)	15	(12,8)
Localisation								
Colon-rectum	80	(16,5)	9	(14,0)	51	(16,7)	20	(17,1)
Peau autres que mélanome	69	(14,2)	18	(28,1)	39	(12,8)	12	(10,3)
Hémopathie maligne	62	(12,8)	6	(9,4)	39	(12,8)	17	(14,5)
Prostate	55	(11,3)	4	(6,3)	34	(11,1)	17	(14,5)
Sein	35	(7,2)	3	(4,7)	26	(8,5)	6	(5,2)
Poumon	33	(6,8)	5	(7,8)	20	(6,6)	8	(6,8)
Foie	21	(4,3)	2	(3,1)	13	(4,3)	6	(5,2)
Vessie et voies urinaires	18	(3,7)	2	(3,1)	14	(4,6)	2	(1,8)
Rein	16	(3,3)	3	(4,7)	10	(3,3)	3	(2,6)
Uterus	12	(2,5)	2	(3,1)	9	(2,9)	1	(0,8)
Estomac	10	(2,1)	-	-	7	(2,3)	3	(2,6)
Systeme nerveux central	10	(2,1)	2	(3,1)	7	(2,3)	1	(0,8)
Lèvre - bouche - pharynx	8	(1,7)	-	-	3	(1,0)	5	(4,3)
Mélanome de la peau	7	(1,4)	1	(1,6)	5	(1,6)	1	(0,8)
Pancreas	7	(1,4)	1	(1,6)	5	(1,6)	1	(0,8)
Ovaire	6	(1,2)	-	-	3	(1,0)	3	(2,6)
Vesicule et voie biliaire	5	(1,0)	2	(3,1)	1	(0,3)	2	(1,8)
Mesotheliome de la plèvre	4	(0,8)	-	-	3	(1,0)	1	(0,8)
Intestin grele	2	(0,4)	-	-	2	(0,7)	-	-
Sarcome des tissus mous	2	(0,4)	1	(1,6)	-	-	1	(0,8)
Larynx	2	(0,4)	-	-	1	(0,3)	1	(0,8)
Thyroide	1	(0,2)	-	-	-	-	1	(0,8)
Autres et site primitif inconnu	21	(4,3)	3	(4,7)	13	(4,3)	5	(4,3)

Annexe 9. Localisation des tumeurs des sujets inclus dans l'étude selon la connaissance du statut du stade de cancer au diagnostic, projet INCAPAC (n=486)

	Stade connu (n=424)		Stade inconnu (n=62)		p-value
	Effectif	(%)	Effectif	(%)	
Colon-rectum	74	(17,5)	6	(9,7)	
Peau autres que mélanome	63	(14,9)	6	(9,7)	
Hémopathie maligne	57	(13,4)	5	(8,1)	
Prostate	46	(10,9)	9	(14,5)	
Poumon	29	(6,8)	4	(6,5)	
Sein	34	(8,0)	1	(1,6)	
Foie	14	(3,2)	7	(11,3)	0,0107
Vessie et voies urinaires	14	(3,2)	4	(6,5)	
Rein	13	(3,1)	3	(4,8)	
Estomac	8	(1,9)	2	(3,2)	
Lèvre - bouche - pharynx	7	(1,7)	1	(1,6)	
Pancreas	6	(1,4)	1	(1,6)	
Système nerveux central	10	(2,4)	0	(0,0)	
Mélanome de la peau	6	(1,4)	1	(1,6)	
Uterus	12	(2,8)	0	(0,0)	
Ovaire	5	(1,2)	1	(1,6)	
Vesicule et voie biliaire	2	(0,5)	3	(4,8)	
Mesotheliome de la plèvre	0	(0,0)	4	(6,5)	<0,0001
Intestin grele	2	(0,5)	0	(0,0)	
Sarcome des tissus mous	2	(0,5)	0	(0,0)	
Larynx	2	(0,5)	0	(0,0)	
Thyroide	1	(0,2)	0	(0,0)	
Œsophage	0	(0,0)	1	(1,6)	
Autres et site primitif inconnu	17	(4,0)	3	(4,8)	

Annexe 10. Localisation des tumeurs des sujets inclus dans l'analyse des déterminants d'un stade avancé de cancer au diagnostic selon le stade de cancer au diagnostic (n=424)

	Stade avancé de cancer				p-value
	Non (n=300)		Oui (n=124)		
	Effectif	(%)	Effectif	(%)	
Colon-rectum	52	(17,3)	22	(17,7)	
Peau autres que mélanome	62	(20,7)	1	(0,8)	<0,0001
Prostate	39	(13,0)	7	(5,7)	0,0267
Hémopathie maligne	24	(8,0)	33	(26,6)	<0,0001
Poumon	13	(4,3)	16	(12,9)	0,0015
Sein	31	(10,3)	3	(2,4)	0,0063
Foie	10	(3,3)	4	(3,2)	
Vessie et voies urinaires	11	(3,7)	3	(2,4)	
Rein	10	(3,3)	3	(2,4)	
Estomac	5	(1,7)	3	(2,4)	
Lèvre - bouche - pharynx	6	(2,0)	1	(0,8)	
Pancreas	2	(0,7)	4	(3,2)	
Système nerveux central	6	(2,0)	4	(3,2)	
Mélanome de la peau	5	(1,7)	1	(0,8)	
Uterus	12	(4,0)	0	(0,0)	0,0147
Ovaire	2	(0,7)	3	(2,4)	
Vesicule et voie biliaire	0	(0,0)	2	(1,7)	
Mesotheliome de la plèvre	0	(0,0)	0	(0,0)	
Intestin grele	0	(0,0)	2	(1,7)	
Sarcome des tissus mous	2	(0,7)	0	(0,0)	
Larynx	2	(0,7)	0	(0,0)	
Thyroide	1	(0,2)	0	(0,0)	
Œsophage	0	(0,0)	0	(0,0)	
Autres et site primitif inconnu	5	(1,7)	12	(9,7)	0,0003

Annexe 11.A. Déterminants d'un stade avancé de cancer au diagnostic chez des sujets âgés, analyse principale, modèle de régression logistique, analyse de sensibilité tumeurs de la peau (autres que mélanomes) exclues (n=424)

	N	OR*	IC à 95%	p-value
Age au diagnostic de cancer				0,1034
[65-80[	126	1	-	
[80-85[	113	1,82	[1,04-3,20]	
85 ans et plus	122	1,56	[0,86-2,82]	
Sexe				0,6306
Masculin	187	1	-	
Féminin	174	0,94	[0,60-1,49]	
Niveau d'éducation				0,0671
Niveau primaire ou inférieur	168	1	-	
Supérieur au niveau primaire	193	0,62	[0,38-1,02]	

Annexe 11.B. Déterminants d'un stade avancé de cancer au diagnostic chez des sujets âgés, analyse secondaire, modèle de régression logistique, analyse de sensibilité tumeurs de la peau (autres que mélanomes) exclues (n=424)

	N	OR*	IC à 95%	p-value
Age au diagnostic de cancer				0,0944
[65-80[	126	1	-	
[80-85[	113	1,86	[1,06-3,26]	
85 ans et plus	122	1,51	[0,84-2,73]	
Sexe				0,5757
Masculin	187	1	-	
Féminin	174	0,98	[0,62-1,54]	
Revenu mensuel du foyer (visite pré-diagnostic)				0,1320
Inférieur à 1 500€	149	1	-	
Supérieur ou égal à 1 500€	187	0,62	[0,38-1,01]	
Inconnu	25	1,10	[0,45-2,70]	

Annexe 12.A. Déterminants d'un stade avancé de cancer au diagnostic chez des sujets âgés, analyse principale, modèle de régression logistique, analyse de sensibilité hémopathies malignes exclues (n=424)

	N	OR*	IC à 95%	p-value
Age au diagnostic de cancer				0,4926
[65-80[	116	1	-	
[80-85[	115	0,98	[0,53-1,78]	
85 ans et plus	136	0,71	[0,37-1,36]	
Sexe				0,7934
Masculin	201	1	-	
Féminin	166	1,07	[0,65-1,76]	
Niveau d'éducation				0,0615
Niveau primaire ou inférieur	168	1	-	
Supérieur au niveau primaire	199	0,60	[0,36-1,03]	

** Analyses ajustées sur la cohorte*

Annexe 12.B. Déterminants d'un stade avancé de cancer au diagnostic chez des sujets âgés, analyse secondaire, modèle de régression logistique, analyse de sensibilité hémopathies malignes exclues (n=424)

	N	OR*	IC à 95%	p-value
Age au diagnostic de cancer				0,4477
[65-80[	116	1	-	
[80-85[	115	0,99	[0,54-1,80]	
85 ans et plus	136	0,69	[0,36-1,33]	
Sexe				0,9896
Masculin	201	1	-	
Féminin	166	1,00	[0,60-1,67]	
Revenu mensuel du foyer (visite pré-diagnostic)				0,1885
Inférieur à 1 500€	138	1	-	
Supérieur ou égal à 1 500€	205	0,67	[0,54-3,61]	
Inconnu	24	1,40	[0,41-2,22]	

** Analyses ajustées sur la cohorte*

Annexe 13. Caractéristiques des sujets inclus dans l'étude selon la connaissance du statut du traitement, projet INCAPAC (n=486)

	Traitement connu (n=450)		Traitement inconnu (n=36)		p-value
	Effectif	(%)	Effectif	(%)	
Caractéristiques démographiques et socio-économiques					
Age au diagnostic de cancer					0,3852
[65-80[	130	(28,9)	11	(30,6)	
[80-85[	148	(32,9)	8	(22,2)	
85 ans et plus	172	(38,2)	17	(47,2)	
Sexe					0,2842
Masculin	246	(54,7)	23	(63,9)	
Féminin	204	(45,3)	13	(36,1)	
Niveau d'éducation					0,1174
Niveau primaire ou inférieur	214	(47,6)	22	(61,1)	
Supérieur au niveau primaire	236	(52,4)	14	(38,9)	
Vit seul *(visite pré-diagnostic)*					0,5097
Non	275	(61,1)	24	(66,7)	
Oui	175	(38,9)	12	(33,3)	
Santé					
Polymédication *(visite pré-diagnostic)*					0,2315
≤6	269	(60,2)	18	(50,0)	
>6	178	(39,8)	18	(50,0)	
Symptomatologie dépressive *(visite pré-diagnostic)*					0,3557
Non	364	(80,8)	26	(72,2)	
Oui	43	(9,6)	4	(11,1)	
Manquante	43	(9,6)	6	(16,7)	
Dépendance					
Dépendance hiérarchisée *(visite pré-diagnostic)*					0,1479
Autonomie ou dépendance légère	296	(69,0)	20	(57,1)	
Dépendance modérée ou lourde	133	(31,0)	15	(42,9)	
Neuro-cognition					
Diagnostic de démence *(visite pré-diagnostic)*					1,0000
Non	391	(87,3)	32	(88,9)	
Oui	57	(12,7)	4	(11,1)	
Caractéristiques géographiques d'accès aux soins					
APL					0,1071
[0-79,5]	119	(26,4)	14	(38,9)	
> 79,5	331	(73,6)	22	(61,1)	
Caractéristiques de la tumeur					
Stade avancé de cancer					0,0006
Non	283	(62,9)	17	(47,2)	
Oui	117	(26,0)	7	(19,5)	
Inconnu	50	(11,1)	12	(33,3)	

Annexe 14. Caractéristiques des sujets inclus dans l'analyse des déterminants de l'administration d'un traitement selon le délai entre le diagnostic de cancer et la mise en traitement (n=372)

	Délai 0 (n=140)		Délai > 0 (n=232)		p-value
	Effectif	(%)	Effectif	(%)	
Caractéristiques socio-démographiques					
Age au diagnostic de cancer					0,2878
[65-80[	43	(30,7)	74	(31,9)	
[80-85[	40	(28,6)	81	(34,9)	
> 85	57	(40,7)	77	(33,2)	
Sexe					0,5667
Féminin	64	(45,7)	99	(42,7)	
Masculin	76	(54,3)	133	(57,3)	
Niveau d'éducation					0,8753
Niveau primaire ou inférieur	64	(45,7)	108	(45,6)	
Supérieur au niveau primaire	76	(54,3)	124	(53,4)	
Vit seul *(visite précédant le diagnostic)*					0,5702
Non	91	(65,0)	144	(62,1)	
Oui	49	(35,0)	88	(37,9)	
Caractéristiques géographiques d'accès aux soins					
APL					0,5584
[0-79,5]	33	(23,6)	61	(26,3)	
> 79,5	107	(76,4)	171	(73,7)	
Santé					
Santé subjective *(visite pré-diagnostic)*					0,2373
Très bonne, bonnne	78	(55,7)	116	(50,0)	
Moyenne, mauvaise, très mauvaise	57	(40,7)	112	(48,3)	
Inconnu	5	(3,6)	4	(1,7)	
Polymédication *(visite pré-diagnostic)*					0,7551
≤6	89	(63,6)	140	(60,3)	
>6	50	(35,7)	91	(39,2)	
Inconnu	1	(0,7)	1	(0,5)	
Dépendance					
Dépendance hiérarchisée *(visite pré-diagnostic)*					0,1527
Autonomie ou dépendance légère	88	(62,9)	168	(72,4)	
Dépendance modérée ou lourde	44	(31,4)	55	(23,7)	
Inconnu	8	(5,7)	9	(3,9)	
Neuro-cognition					
Diagnostic de démence *(visite pré-diagnostic)*					0,3253
Non	123	(87,9)	211	(91,0)	
Oui	16	(11,4)	21	(9,0)	
Inconnu	1	(0,7)	0	(0.0)	
Caractéristiques de la tumeur					
Stade avancé de cancer au diagnostic					0,0297
Non	99	(70,7)	156	(67,2)	
Oui	23	(16,4)	60	(25,9)	
Inconnu	18	(12,9)	16	(6,9)	

Annexe 15. Déterminants de l'administration d'un traitement et du décès toute cause chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse de sensibilité sujets ayant un délai nul entre le diagnostic de cancer et la mise en traitement exclus, modèle multi-état, projet INCAPAC (n=301)

	Administration d'un traitement			Mortalité toute cause chez les sujets non traités			Mortalité toute cause chez les sujets traités		
	HR*	**IC à 95%**	**p-value**	**HR***	**IC à 95%**	**p-value**	**HR***	**IC à 95%**	**p-value**
Age au diagnostic de cancer			0,5506			0,3269			**0,0022**
65-79	1,00	-		1,00	-		1,00	-	
80-84	0,90	[0,64-1,28]		0,70	[0,32-1,55]		1,09	[0,68-1,76]	
85+	0,82	[0,57-1,17]		1,14	[0,50-2,60]		2,22	[1,34-3,68]	
Sexe			0,7106			0,7374			**0,0347**
Masculin	1,00	-		1,00	-		1,00	-	
Féminin	0,95	[0,72-1,25]		0,91	[0,52-1,58]		0,63	[0,41-0,97]	
Stade avancé de cancer au diagnostic			0,1876			**<0,0001**			**<0,0001**
Non	1,00	-		1,00	-		1,00	-	
Oui	1,17	[0,85-1,60]		8,21	[4,27-15,80]		3,40	[2,24-5,17]	
Inconnu	0,71	[0,42-1,21]		5,98	[2,78;12,89]		2,84	[1,50; 5,38]	
Nombre de médicaments pris +/- quotidiennement									**0,0109**
≤6							1,00	-	
>6							1,61	[1,12-2,33]	
Dépendance hiérarchisée						0,2871			**0,0079**
Autonomie ou dépendance légère				1,00	-		1,00	-	
Dépendance modérée ou lourde				1,48	[0,72-3,04]		1,81	[1,17-2,81]	
Diagnostic de démence			0,0934			**0,0056**			
Non	1,00	-		1,00	-				
Oui	0,66	[0,40-1,07]		2,97	[1,38-6,40]				

** Analyses ajustées sur la cohorte*

Annexe 16. Déterminants de l'administration d'un traitement et du décès toute cause chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse de sensibilité tumeurs de la peau (autres que mélanomes) exclues, modèle multi-état, projet INCAPAC (n=371)

	Administration d'un traitement			Mortalité toute cause chez les sujets non traités			Mortalité toute cause chez les sujets traités		
	HR*	**IC à 95%**	**p-value**	**HR***	**IC à 95%**	**p-value**	**HR***	**IC à 95%**	**p-value**
Age au diagnostic de cancer			0,3815			0,2484			**0,0004**
65-79	1,00	-		1,00	-		1,00	-	
80-84	0,83	[0,62-1,11]		0,70	[0,31-1,57]		1,01	[0,69-1,50]	
85+	0,83	[0,61-1,13]		1,22	[0,53-2,79]		2,02	[1,36-3,02]	
Sexe			0,8004			0,4651			**0,0004**
Masculin	1,00	-		1,00	-		1,00	-	
Féminin	1,03	[0,81-1,31]		0,81	[0,46-1,43]		0,54	[0,38-0,76]	
Stade avancé de cancer au diagnostic			0,8252			**<0,0001**			**<0,0001**
Non	1,00	-		1,00	-		1,00	-	
Oui	0,94	[0,72-1,24]		7,76	[3,94-15,30]		3,94	[2,79-5,56]	
Inconnu	0,89	[0,60-1,34]		4,77	[2,20;10,32]		2,39	[1,49; 3,83]	
Nombre de médicaments pris +/- quotidiennement									**0,0019**
≤6							1,00	-	
>6							1,64	[1,20-2,24]	
Dépendance hiérarchisée						0,1588			**0,0002**
Autonomie ou dépendance légère				1,00	-		1,00	-	
Dépendance modérée ou lourde				1,71	[0,81-3,58]		1,91	[1,36-2,68]	
Diagnostic de démence			0,1012			**0,0250**			
Non	1,00	-		1,00	-				
Oui	0,70	[0,46-1,07]		2,50	[1,12-5,55]				

** Analyses ajustées sur la cohorte*

Annexe 17.A. Déterminants du déclin fonctionnel chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse principale, analyse de sensibilité tumeurs de la peau (autres que mélanomes) exclues, modèle de régression logistique, projet INCAPAC

	Dépendance aux ADL (n=189)			Dépendance aux ADL ou décès (n=352)		
	OR[1]	95% IC	p-value	OR[2]	95% IC	p-value
Age au diagnostic			**0,0049**			**0,0012**
65-79	1,00	-		1,00	-	
80-84	6,40	[1,08-37,79]		1,44	[0,72-2,87]	
85+	24,28	[3,5-167,57]		3,60	[1,76-7,33]	
Sexe			0,2758			0,4341
Masculin	1,00	-		1,00	-	
Féminin	2,22	[0,53-9,32]		1,30	[0,67-2,51]	
Symptomatologie dépressive (visite pré-diagnostic)						**0,0383**
Non				1,00	-	
Oui				0,85	[0,33-2,19]	
Manquante				7,40	[1,55-35,39]	
Déficit cognitif ou démence (visite pré-diagnostic)			**0,0037**			**0,0021**
Non	1,00	-		1,00	-	
Oui	9,25	[2,06-41,60]		2,90	[1,47-5,71]	
Stade avancé de cancer au diagnostic			0,0760			**<0.0001**
Non	1,00	-		1,00	-	
Oui	4,70	[1,24-17,87]		8,11	[4,38-15,01]	
Inconnu	1,56	[0,15-15,93]		2,33	[1,03-5,26]	
Traitement lié au cancer						**0,0157**
Oui				1,00	-	
Non				2,68	[1,30-5,53]	
Inconnu				2,42	[0,68-8,61]	

[1]*Analyses ajustées sur le statut tabagique, la symptomatologie dépressive, le traitement lié au cancer, la cohorte et le délai entre les visites pré et post-diagnostic*
[2]*Analyses ajustées sur le statut tabagique, la cohorte et le délai entre la visite pré-diagnostic et la visite post-diagnostic ou le décès*

Annexe 17.B. Déterminants du déclin fonctionnel chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse secondaire, analyse de sensibilité tumeurs de la peau (autres que mélanomes) exclues, modèle de régression logistique, projet INCAPAC

	Dépendance aux ADL et/ou aux IADL (n=145)		
	OR*	**95% IC**	**p-value**
Age au diagnostic			**0,0005**
65-79	1,00	-	
80-84	0,87	[0,29-2,60]	
85+	6,91	[2,17-22,00]	
Sexe			0,3007
Masculin	1,00	-	
Féminin	1,67	[0,63-4,42]	
Niveau d'éducation			**0,0047**
Niveau primaire ou inférieur	1,00	-	
Supérieur au niveau primaire	0,23	[0,08-0,63]	
Polymédication (visite pré-diagnostic)			0,2784
≤6	1,00	-	
>6	1,65	[0,67-4,10]	

** Analyses ajustées sur le statut tabagique, la cohorte et le délai entre les visites pré et post-diagnostic*

Annexe 18. Déterminants de la survie globale chez des sujets âgés atteints d'un cancer, analyse de sensibilité tumeurs de la peau (autres que mélanomes) exclues, modèle de Cox, projet INCAPAC (n=390)

	N	HR*	IC à 95%	p-value
Sexe				**0,0144**
Masculin	211	1	-	
Féminin	179	0,66	[0.48-0.92]	
Tabac (visite pré-diagnostic)				**0,0188**
Non-fumeur	215	1	-	
Fumeur ou ancien fumeur	175	1,46	[1,07-2,00]	
Dépendance hiérarchisée (visite pré-diagnostic)				**<0.0001**
Autonomie	102	1	-	
Dépendance légère	168	1,56	[1,10-2,22]	
Dépendance modérée	97	2,62	[1,77-3,88]	
Dépendance lourde	23	3,61	[1,95-6,67]	
Stade avancé de cancer au diagnostic				**<0.0001**
Non	224	1	-	
Oui	115	3,58	[2,69-4,78]	
Inconnu	51	2,07	[1,42-3,01]	
Traitement relatif au cancer				**0,0006**
Oui	296	1	-	
Non	71	1,80	[1,30-2,49]	
Inconnu	23	1,70	[1,03-2,80]	

** Analyses ajustées sur l'âge au diagnostic et la cohorte*