

## UNIVERSITE DE LIMOGES

### Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°3356

**FACTEURS INFLUENÇANT L'APPARITION DE TOXICITÉS LORS DE  
L'UTILISATION DE CHIMIOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES DANS  
LES CANCERS  
DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES ET DIGESTIFS.**

**ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU CHU DE LIMOGES.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du  
**Mémoire Du Diplôme D'Étude Spécialisée de Pharmacie**

Présentée et Soutenu publiquement  
Le 29 Octobre 2013  
Par

**Elodie NEVADO**

Née le 11 Mars 1984, à Limoges

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Professeur BENEYTOU Jean-Louis.....Président

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole.....Juge

Monsieur le Docteur PUISSET Florent..... Juge

Madame le Docteur LAGARDE Aline..... Juge, Directeur de thèse

Monsieur le Docteur CANONGE Jean-Marie, .....Membre invité

# CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE LIMOGES

**DOYEN DE LA FACULTÉ** : Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX

**1er VICE-DOYEN** : Madame Catherine FAGNÈRE, Maître de Conférences

**2ème VICE-DOYEN** : Monsieur le Professeur Serge BATTU

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS:

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE IMMUNOLOGIE

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS:

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNÈRE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
LÉGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise  
MILLOT Marion  
MOREAU Jeanne

PASCAUD Patricia

POUGET Christelle  
SIMON Alain  
TROUILLAS Patrick

VIGNOLES Philippe

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE  
PHARMACOGNOSIE  
MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE  
IMMUNOLOGIE  
PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATERIAUX  
CÉRAMIQUES  
CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE  
CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE  
BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET  
INFORMATIQUE  
BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET  
INFORMATIQUE

**PROFESSEUR CERTIFIÉ :**

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

**ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

IMBERT Laurent

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

## REMERCIEMENTS :

### *A mon Président de thèse*

**Monsieur le Professeur Jean-Louis BENEYTOT**

*Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.*

### *A mon jury de thèse*

**Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU**

*Pour votre accueil au sein de votre service durant mon internat, pour avoir accepté que j'y réalise ce travail et pour avoir accepté de faire partie de ce jury, je vous remercie. Veuillez recevoir en cette occasion l'expression de ma plus haute considération.*

**Monsieur le Docteur Florent PUISSET**

*Pour avoir accepté de faire partie de ce jury, je vous remercie sincèrement. Soyez assuré de mon profond respect.*

**Monsieur le Docteur Jean-Marie CANONGE**

*Pour avoir accepté de prendre part à ce jury, je vous remercie vivement. Soyez assuré de ma sincère estime.*

### *A ma Directrice de Thèse*

**Madame le Docteur Aline LAGARDE**

*Pour m'avoir accompagné durant mes études, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé, je vous en remercie sincèrement. Puissez-vous trouver dans ce travail l'expression de mon sincère respect et de ma profonde considération.*

### *A toutes les personnes qui ont collaboré à ce travail,*

**L'ensemble du personnel du service d'Oncologie médicale du CHU de Limoges**

*Un grand merci à toute l'équipe pour m'avoir soutenu pendant ce travail. Un remerciement tout particulier aux médecins et internes en médecine qui m'ont permis d'avoir une approche clinique de la pharmacie, à tout le personnel du service pour leur accueil et aux secrétaires pour le temps consacré à la gestion des nombreux dossiers patients.*

*Un grand merci à Sophie LEOBON pour sa disponibilité et sa gentillesse durant la phase de statistiques.*

**L'ensemble du personnel du service de la Pharmacie du CHU de Limoges**

*Un grand merci à toute l'équipe pour m'avoir accompagné durant ces années d'internat.*

### *A ma famille et mes amis,*

*Je vous remercie tous pour votre soutien durant toutes ces années.*

## SOMMAIRE :

SOMMAIRE .....	p5
ABRÉVIATIONS .....	p7
INTRODUCTION .....	p10
LES CANCERS DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES ET DIGESTIFS : ÉPIDEMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE .....	p11
1. Cancers des voies aéro-digestives supérieures .....	p11
2. Cancers digestifs .....	p26
2.1. Cancer de l'œsophage .....	p26
2.2. Cancer de l'estomac .....	p29
2.3. Cancer de l'intestin grêle .....	p33
2.4. Cancer colorectal .....	p35
2.5. Cancer du canal anal .....	p42
2.6. Carcinome hépatocellulaire .....	p44
2.7. Cancer des voies biliaires .....	p48
2.8. Cancer du pancréas .....	p51
2.9. Tumeurs endocrines digestives .....	p54
2.10. Tumeurs stromales gastro-intestinales .....	p57
TOXICITÉS DES CHIMIOTHÉRAPIES UTILISÉES DANS LES CANCERS DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES ET DIGESTIFS : DESCRIPTION, PRISE EN CHARGE ET FACTEURS A PRENDRE EN COMPTE DANS LEUR APPARITION .....	p59
1. Les toxicités des chimiothérapies .....	p59
1.1. Généralités .....	p59
1.2. Toxicités hématologiques .....	p59
1.3. Toxicités digestives .....	p65
1.4. Toxicités dermatologiques .....	p74
1.5. Toxicités neurologiques .....	p78
1.6. Toxicités cardiovasculaires .....	p81
1.7. Toxicités rénales .....	p86

1.8. Anaphylaxie .....	p89
1.9. Autres toxicités .....	p90
2. Facteurs à prendre en compte lors d'apparition de toxicités .....	p93
2.1. Âge .....	p93
2.2. Etat général .....	p94
2.3. Etat nutritionnel .....	p94
2.4. Fonction rénale .....	p97
2.5. Fonction hépatique .....	p98
2.6. Autres comorbidités .....	p99
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES FACTEURS INFLUENÇANT L'APPARITION DE TOXICITÉS LORS DE L'UTILISATION DES CHIMIOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES DANS LES CANCERS DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES ET DIGESTIFS .....	
1. Introduction .....	p101
2. Matériel et méthode .....	p102
3. Résultats .....	p110
4. Discussion .....	p135
5. Conclusion .....	p142
ANNEXES .....	p143
Annexe 1 : Protocoles de chimiothérapies .....	p143
BIBLIOGRAPHIE .....	p152
TABLE DES MATIÈRES .....	p162
TABLE DES FIGURES .....	p169
TABLE DES TABLES .....	p170

## **ABRÉVIATIONS :**

**AA2** : Antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine 2  
**ACE** : Antigène CarcinoEmbryonnaire  
**ACTH** : AdrenoCorticoTrophic Hormone  
**ADL** : Activities of Daily Living  
**AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
**AIT** : Accident Ischémique Transitoire  
**AJCC** : American Joint Committee on Cancer  
**ALAT** : ALanine AminoTransférase  
**ASAT** : ASpartate AminoTransférase  
**ASE** : Agent Stimulant l'Erythropoïèse  
**AUC** : Area Under Curve  
**AVC** : Accident Vasculaire Ischémique  
**BPCO** : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive  
**CCI** : Charlson Comorbidity Index  
**CHC** : Carcinome Hépatocellulaire  
**CIRS** : Cumulative Illness Rating Scale  
**CIRS-G** : Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics  
**cm** : centimètre  
**CRP** : C-Reactive Protein (Protéine C Réactive)  
**CS** : Coefficient de Saturation  
**DPD** : DihydroPyrimidine Déshydrogénase  
**EBV** : Epstein-Barr Virus (virus Epstein Barr)  
**ECG** : ElectroCardioGramme  
**ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group  
**EEG** : ElectroEncéphaloGramme  
**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor (Récepteur du facteur de croissance épidermoïde)  
**EORTC** : European Organisation for Research and Treatment of Cancer  
**FEVG** : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche  
**g** : gramme  
**G-CSF** : Granulocyte Colony Stimulating Factor  
**GDS** : Geriatric Depression Scale  
**GIST** : GastroIntestinal Stromal Tumor  
**Gy** : Gray  
**h** : heure  
**HPV** : Human Papilloma Virus (virus papillome humain)  
**HTA** : HyperTension Artérielle  
**HTLV1** : Human T Lymphotropic Virus 1  
**IADL** : Instrumental Activities of Daily Living  
**ICD** : Inhibiteur Calcique Dihydropyrimidique  
**ICED** : Index of Co-Existent Disease

**IDM** : Infarctus Du Myocarde  
**IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion  
**INR** : International Normalized Ration  
**IM** : IntraMusculaire  
**IMC** : Indice de Masse Corporelle  
**IRA** : Insuffisance Rénale Aiguë  
**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique  
**IV** : IntraVeineuse  
**K+** : potassium  
**KFC** : Kaplan-Feinstein Classification  
**L** : Litre  
**LDH** : Lactate DesHydrogénase  
**m** : moyenne  
**MALT** : Mucosa Associated Lymphoïd Tissue  
**MASCC** : Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index  
**mCi** : milliCurie  
**mg** : milligramme  
**mM** : milliMole par litre  
**MMSE** : Mini Mental State Examination  
**MNA** : Mini Nutritional Assessment  
**ms** : milliseconde  
**MSI** : MicroSatellite Instability (Instabilité microsatellitaire)  
**Na+** : sodium  
**NA** : Non Applicable  
**NFS** : Numération Formule Sanguine  
**NVCI** : Nausées-Vomissements Chimio-Induits  
**NRI** : Nutritional Risk Index  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**ORL** : OtoRhinoLaryngé  
**PCA** : Patient Controlled Analgesia  
**PINI** : Pronostic Inflammatory and Nutritional Index  
**PNN** : PolyNucléaire Neutrophile  
**PPS** : Plan Personnalisé de Soins  
**PS** : Performance Status  
**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
**RT** : RadioThérapie  
**TAP** : Thoraco-Abdomino-Pelvien  
**TCA** : Temps de Céphaline Activée  
**TEP** : Tomographie par Emission de Positons  
**TDM** : TomoDensitoMétrie  
**TP** : Temps de Prothrombine  
**SIADH** : Syndrome de sécrétion Inappropriée de l'Hormone Anti-Diurétique  
**SCM** : SternoCléidoMuscle (Muscle sterno-cléido-mastoïdien)



**UI** : Unité Internationale

**UICC** : Union for International Cancer Control

**VADS** : Voies AéroDigestives Supérieures

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**VHB** : Virus de l'Hépatite B

**VHC** : Virus de l'Hépatite C

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# INTRODUCTION

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures et les cancers digestifs font partie des cancers les plus fréquents en France. Ils touchent de manière plus fréquente les hommes et les patients de plus de 50 ans. Certains facteurs de risque entrent en compte dans l'apparition de ces pathologies comme l'intoxication alcoolo-tabagique, les antécédents de reflux gastro-oesophagien, les maladies inflammatoires du tube digestif, etc.

La prise en charge de ces différents types de cancers est très variée. Elle propose de la chimiothérapie, de la radiothérapie et de la chirurgie. Elle est souvent longue et met en œuvre un enchaînement entre les différents traitements. Ces traitements ne sont pas dénués de toxicités. C'est pour cela qu'il est important d'évaluer, de prévenir et de traiter ces toxicités, afin que le patient puisse bénéficier de la totalité de sa prise en charge prévue.

Nous traiterons donc dans une première partie, l'épidémiologie, la physiopathologie et la prise en charge des différents cancers des voies aéro-digestives supérieures et digestifs. Seuls les lymphomes digestifs ne seront pas traités, puisqu'ils sont généralement traités dans les services d'Hématologie.

Puis, dans une deuxième partie, nous présenterons les toxicités les plus fréquemment observées lors de l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses, ainsi que les différents facteurs pouvant influencer leur apparition.

Enfin, dans une dernière partie, nous présenterons notre étude. L'objectif de ce travail a été de recueillir les données concernant la tolérance des chimiothérapies pour quatre cohortes de patients ayant reçu le protocole FOLFOX, FOLFIRINOX, TPF ou Cetuximab-Cisplatine-5-Fluorouracile, et d'observer les relations avec différents facteurs (âge, sexe, bilans biologiques, état nutritionnel, comorbidités, etc). Nous tenterons ainsi de définir les facteurs prédictifs des toxicités de ces protocoles afin de mieux prévenir ces toxicités.

# **LES CANCERS DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES ET DIGESTIFS : ÉPIDEMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE**

## **1. Cancers des voies aéro-digestives supérieures**

### **1.1. Épidémiologie** [1] [2] [3]

L'incidence des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) est estimée à 10 700 nouveaux cas par an, et la mortalité à 3 250 cas par an [1]. Il est à ce titre le cinquième cancer le plus fréquent en France. Il touche plus les hommes (75%). On note cependant une diminution de l'incidence chez les hommes (-5%), corrélée à la baisse de consommation d'alcool et dans une moindre mesure à la baisse de la consommation tabagique. Au contraire, une augmentation de l'incidence est observée chez les femmes (+1,6%), associée à une augmentation de leur consommation d'alcool et de tabac [2].

Il existe des facteurs de risque bien connus tels que l'intoxication alcoolo-tabagique, dont le risque est corrélé avec la durée et l'intensité exprimées en nombre de paquets-années pour le risque tabagique. Ce facteur augmente plus particulièrement le risque de carcinome épidermoïde. L'exposition professionnelle à certaines substances tels que les poussières de bois, le grillage des mattes de nickel, l'exposition à l'acide chromique, aux chromates et bichromates alcalins ou alcalinoterreux, au chromate de zinc, est un facteur de risque, plus particulièrement dans le développement des adénocarcinomes. Toute suspicion de telles expositions doit être déclarée comme maladie professionnelle. L'infection à HPV (Human Papilloma Virus) est un facteur de risque récemment découvert. Il concerne les sérotypes 16 dans 90% des cas, puis 18, qui ont un pouvoir oncogène. Cette infection est favorisée par les contacts oro-génitaux. L'infection à EBV (virus Epstein Barr) est aussi retrouvée dans les carcinomes indifférenciés de type nasopharyngé. Tous ces facteurs doivent être recherchés lors de l'interrogatoire du patient.

Il existe trois types histologiques principaux : les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes indifférenciés. Leurs localisations et leurs facteurs de risques associés sont assez caractéristiques.

Topographie	Histologie la plus fréquente	Principaux facteurs de risque	Répartition	
Cavité buccale	Carcinome épidermoïde	Intoxication alcoolotabagique	20-25%	Soit plus de 90% des cancers des VADS
Oropharynx			10-15%	
Hypopharynx			25-30%	
Larynx			30-35%	
Sinus Ethmoïde Fosses nasales	Adénocarcinome	Exposition aux poussières de bois, poussières de cuir (expositions professionnelles)	<1%	
Nasopharynx Cavum Rhinopharynx	Carcinome indifférencié du nasopharynx	Virus Epstein Barr ou origine géographique (méditerranée, Asie du sud-est)	<1%	

Table 1 : Répartition des types histologiques en fonction des facteurs de risque. Source : Guide ALD. Cancer des voies aéro-digestives supérieures. Novembre 2009. [2]

## 1.2. Anatomies des VADS [2] [3] [4]

Les cancers des VADS peuvent avoir différentes localisations :

- La cavité buccale, qui comprend la face interne de la joue, le palais dur, la commissure inter-maxillaire, le plancher buccal, et la langue mobile.
- Le cavum, aussi appelé rhinopharynx ou nasopharynx, qui comprend la trompe d'eustache, l'orifice tubaire, les végétations adénoïdiennes, le sinus sphénoïdal, la partie basilaire de l'os occipital, et le récessus pharyngé.
- L'oropharynx, qui comprend le voile du palais, la luette, la paroi pharyngée latérale, le pilier postérieur, l'amygdale, l'épiglotte (larynx), le vallécule, la base de langue, le pilier antérieur
- L'hypopharynx, qui peut être divisé en différentes parties :
  - La paroi latérale hypopharyngée postérieure.
  - Le sinus piriforme.
    - L'angle antérieur.
    - La paroi externe.
    - Le mur pharyngo-laryngé.
    - Le fond du sinus piriforme

- Le larynx, qui peut être divisé en différentes parties :

- Sus-glottique : margelle laryngée, le vestibule laryngé, les aryténoïdes, les bandes ventriculaires et les ventricules.
- Glottique : plis vocaux, commissure antérieure.
- Sous-glottique (sous le plan des cordes vocales et le début de la trachée cervicale).

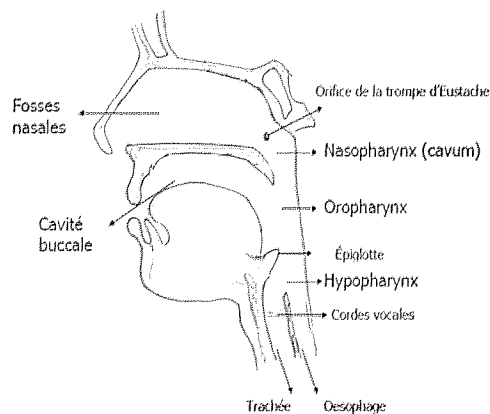


Figure 1 : Voies aéro-digestives supérieures coupes sagittales. *Source : Guide ALD. Cancer des voies aéro-digestives supérieures. Novembre 2009 [2]*

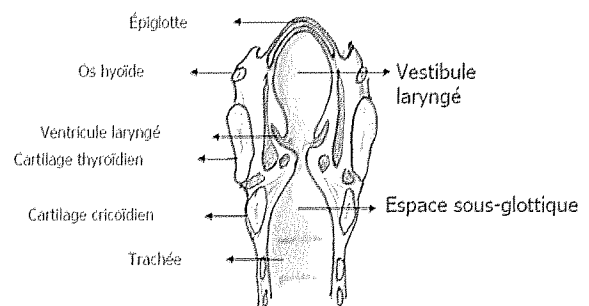
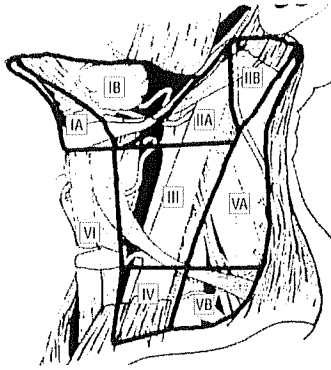


Figure 2 : Larynx coupe frontale. *Source : Guide ALD. Cancer des voies aéro-digestives supérieures. Novembre 2009 [2]*

Les cancers des VADS sont aussi caractérisés par les localisations au niveau des aires ganglionnaires. Il y a différentes aires ganglionnaires :

- IA : Sous-mental médian,
- IB : Sous-mandibulaire,
- IIA : Jugulaire haut sous-digastrique,
- IIB : Jugulaire haut rétrospinal supérieur,
- III : Jugulaire moyenne sus omo-hyoïdien,
- IV : Jugulaire bas sous omo-hyoïdien,
- VA : Triangle postérieur, appelé aussi rétro-SCM (muscle sterno-cléido-mastoïdien) sus-cricoïdienne,
- VB : Triangle postérieur, appelé aussi rétro-SCM sous-cricoïdienne sus claviculaire,
- VI : Compartiment antérieur, appelé aussi pré-laryngé et pré-trachéal.



**Figure 3 : Neck Dissection.** *Source : Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(7):751-758. [4]*

Ces différentes données anatomiques permettent d'évaluer l'atteinte métastatique :

Tumeur primitive	Groupes lymphatiques (ordre d'atteinte métastatique)					
	I	II	III	IV	V	VI
Plancher buccal	1	2	3	4	5	
Langue mobile	2	1	3	4	5	
Base de langue	5	1	2	3	4	
Amygdale	4	1	2	5	3	
Nasopharynx		1	3	4	2	
Sinus piriforme		1	2	3	4	5
Supraglottique		1	2	3	4	
Sous-glottique		1	2			3

**Table 2 :** Atteinte métastatique selon la localisation primitive et l'aire ganglionnaire. *Source : Cancérologie ORL 2011. [3]*

### **1.3. Diagnostic et bilan initial**

#### **1.3.1. Examen clinique** [2] [3] [5]

Initialement, la maladie est pauci-symptomatique. Le diagnostic est souvent évoqué devant une adénopathie cervicale, avec parfois altération de l'état général et amaigrissement.

La consultation doit commencer par une anamnèse, permettant d'identifier les facteurs de risque. Il faut noter, en cas de tabagisme, la quantité et la durée d'intoxication (paquets-années), et en cas d'intoxication alcoolique, les unités d'alcool consommées par 24h. Dans ces cas, il faut préciser si l'intoxication perdure, et en cas de sevrage, depuis combien de temps. Il est aussi recommandé de rechercher une exposition à certaines substances (poussière de bois, amiante, pesticides, ect). Il faut rechercher des signes de reflux gastro-œsophagien qui peuvent être un cofacteur de cancers des VADS, particulièrement au niveau du larynx et de l'hypopharynx

L'examen clinique doit comprendre une inspection et palpation endobuccales, une otoscopie et un examen des aires ganglionnaires. Dans tous les cas, il faut éliminer un deuxième cancer simultané au niveau des VADS et de l'œsophage.

### **1.3.2. Bilan d'extension** [2] [3] [5] [6]

Afin d'évaluer l'extension de la maladie, il faut réaliser une panendoscopie des VADS avec biopsie de la lésion pour analyses anatomopathologiques. Elle est systématiquement complétée par d'un examen endoscopique avec biopsie de l'œsophage, et fréquemment des bronches pour rechercher une localisation synchrone. D'autre part, une TDM (tomodensitométrie) cervico-faciale permet de préciser l'extension aux structures profondes, de préciser le statut ganglionnaire et de visualiser les signes indirects de rupture capsulaire ganglionnaire. Cet examen peut être complété par une IRM. Une imagerie thoracique en coupe type TDM ou TEP-TDM est aussi réalisée, à la recherche de localisations pulmonaires. Une échographie hépatique peut être réalisée à la recherche de métastases hépatiques, en cas de perturbation du bilan hépatique. Une recherche de métastases osseuses ou cérébrales sera réalisée en cas de signes d'appel.

Il faut noter que les métastases premières à distance sont rares dans ce type de cancer.

### **1.3.3. Classification** [3]

En premier lieu, une classification anatomopathologique peut être réalisée. On distingue :

- les lésions précancéreuses comprenant les leucoplasies (plaques blanchâtres plus ou moins surélevées) et érythroplasies (plaques rouges plus ou moins saignantes) principalement, mais aussi kératose, hyperplasie, dysplasie.
- les atteintes de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx, pouvant être identifiées comme des carcinomes épidermoïdes (plus de 90% des cas), des carcinomes à cellules géantes, des carcinomes lympho-épithéliaux ou des carcinomes des glandes salivaires accessoires. Ceux-ci peuvent être peu, moyennement ou bien différenciés. Il existe des variantes histologiques : carcinomes verruqueux, épidermoïde basaloïde, épidermoïde papillaire, à cellules fusiformes, épidermoïde acantholytique, adénosquameux.
- les atteintes du nasopharynx, peuvent être des carcinomes non kératinisant non différenciés ou différenciés (70-90%), des carcinomes épidermoïdes kératinisant ou des carcinomes épidermoïdes basaloïdes.

Dans un deuxième temps, une classification TNM (selon la classification TNM 2009, 7<sup>ème</sup> édition) peut être réalisée, permettant d'attribuer un stade au cancer :

- Carcinome épidermoïde de la tête et du cou

T0	Absence de tumeur primitive
T1	Tumeur $\leq 2$ cm de plus grand diamètre
T2	Tumeur $> 2$ cm mais $\leq 4$ cm de plus grand diamètre
T3	Tumeur $> 4$ cm de plus grand diamètre
T4	Adapté à chaque site selon l'envahissement des structures adjacentes (cf table suivante)
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral $\leq 3$ cm dans son plus grand diamètre
N2a	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral $> 3$ cm mais $\leq 6$ cm
N2b	Métastases homolatérales multiples toutes $\leq 6$ cm
N2c	Métastases bilatérales ou controlatérales $\leq 6$ cm
N3	Métastase dans un ganglion $> 6$ cm dans son plus grand diamètre

Table 3 : Classification TNM des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. *Source* : *Cancéroguide ORL 2011 (classification TNM 2009, 7<sup>ème</sup> édition)* [3].



Cavité orale	T4a	Os cortical, muscles profonds/extrinsèques de la langue, sinus maxillaire, peau de la face
	T4b	Espace masticateur, processus ptérygoïde, base du crâne, artère carotide interne
Oropharynx	T3	T > 4cm ou extension à la face linguale de l'épiglotte
	T4a	Larynx, muscles profonds/extrinsèques de la langue, muscle ptérygoïde médial, palais dur, mandibule
	T4b	Muscle ptérygoïde latéral, processus ptérygoïde, nasopharynx latéral, base du crâne, artère carotide
Hypopharynx	T1	T ≤ 2cm et limitée à un sous-site de l'hypopharynx
	T2	T entre 2 et 4cm ou envahit plus d'un sous-site de l'hypopharynx
	T3	T > 4cm ou fixation d'un hémilarynx ou extension à l'œsophage
	T4a	Cartilage thyroïde/cricoïde, os hyoïde, glande thyroïde, œsophage, muscles pré-laryngés, graisse sous-cutanée
	T4b	Fascia prévertébral, artère carotide, structures médiastinales
Larynx supraglottique	T1	Limité à un sous-site de la supraglotte avec mobilité cordale normale
	T2	Envahissement de plusieurs sous-sites de la supraglotte ou de la glotte ou en dehors de la supraglotte sans fixation laryngée
	T3	Limité au larynx avec fixation d'une corde vocale ou envahit le rétro-cricoïde, l'espace pré-épiglottique, l'espace paraglottique, le cortex interne du cartilage thyroïde
	T4a	Cartilage thyroïde, tissus en dehors du larynx (trachée, œsophage, muscle de la langue...)
	T4b	Fascia prévertébral, artère carotide, structures médiastinales
Larynx glottique	T1a	Limité à une corde vocale
	T1b	Etendu aux deux cordes vocales
	T2	Extension à la sous-glottite ou la sus-glottite ou trouble de la mobilité de corde vocale
	T3	Limité au larynx avec fixation d'une corde vocale ou envahissement de l'espace paraglottique ou de la face interne du cartilage thyroïde
	T4a	Cortex externe du cartilage thyroïde, tissu en dehors du larynx (trachée, œsophage, muscle de la langue...)
	T4b	Fascia prévertébral, artère carotide, structures médiastinales
Larynx sous-glottique	T1	Limité à la sous-glottite
	T2	Extension à une corde vocale sans fixation
	T3	Limité au larynx avec fixation d'une corde vocale
	T4a	Cartilage thyroïde/cricoïde, tissus en dehors du larynx (trachée, œsophage, muscle de la langue...)
	T4b	Fascia prévertébral, artère carotide, structures médiastinales

Table 4 : Classification TNM des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, adaptée selon le site d'envahissement. Source : *Cancéroguide ORL 2011 (classification TNM 2009, 7<sup>ème</sup> édition) [3]*.

Stade global	Stade T	Stade N	Stade M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IVA	T4a	N0,1	M0
	T1-3	N2	M0
	T4a	N2	M0
IVB	T4b	N0,2	M0
	Tous T	N3	M0
IVC	Tous T	Tous N	M1

Table 5 : Classification par stade des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Source : *Cancéroguide ORL 2011 [3]*.

- Carcinome nasopharyngé :

T1	Tumeur limitée au nasopharynx ou extension à l'oropharynx ou aux cavités nasales sans extension parapharyngée
T2	Tumeur avec extension parapharyngée
T3	Tumeur envahissant la base du crâne ou les sinus paranasaux
T4	Tumeur avec extension intra-crânienne ou envahissement de nerfs crâniens, de la fosse infratemporale ou de l'espace masticateur
N0	Absence de ganglion métastatique
N1	Un ganglion cervical unilatéral de 6 cm ou moins de plus grand diamètre (sus-claviculaire exclu) et/ou ganglions rétropharyngés uni- ou bi-latéraux de 6 cm ou moins
N2	Ganglions cervicaux bilatéraux de 6 cm ou moins de plus grand diamètre au-dessus du creux sus-claviculaire
N3a	Ganglion de plus de 6 cm de plus grand diamètre
N3b	Ganglion étendu aux creux sus-claviculaire

Table 6 : Classification TNM des carcinomes nasopharyngés. Source : *Cancéroguide ORL 2011 (classification TNM 2009, 7<sup>ème</sup> édition)* [3].

Stade global	Stade T	Stade N	Stade M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
III	T1-2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
IVA	T4	N0, N1, N2	M0
IVB	Tous T	N3	M0
IVC	Tous T	Tous N	M1

Table 7 : Classification par stade des carcinomes nasopharyngés. Source : *Cancéroguide ORL 2011* [3].

### 1.3.4. Bilan pré-thérapeutique [2] [3] [5]

Avant la mise en place du traitement, un bilan doit être réalisé afin de mettre en évidence les éventuelles contre-indications aux différentes possibilités de prise en charge du patient. Pour cela, une évaluation des comorbidités, ainsi que de l'état nutritionnel et de l'état général (mesuré par le Performance status ou l'indice de Karnofsky), des complications secondaires à la consommation alcoolique ou tabagique chronique (cirrhose, syndrome de sevrage, neuropathie périphérique, cardiopathie dilatée, artériopathie, cardiopathie ischémique, BPCO, insuffisance respiratoire) est primordiale. Il est également important de prendre en compte le mode de vie, le soutien de l'entourage et l'état psychologique du patient. Cette évaluation permet d'adapter les différents traitements (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie), afin d'obtenir une tolérance acceptable. D'autre part, un bilan biologique complet, avec bilan hépatique, bilan rénal, NFS, numération plaquettaire, ionogramme, albumine, doit être réalisé. Un électrocardiogramme (ECG) pourra être réalisé si l'utilisation du 5-fluorouracile est envisagée. Enfin, un bilan dentaire devra être fait, permettant de juger s'il est nécessaire de faire un détartrage ou une extraction de dents délabrées et mobiles. En cas de radiothérapie et

selon le champ irradié, il faut prévoir la mise en place d'une gouttière dentaire de fluoration de manière définitive. D'autres examens pourront être réalisés selon la prise en charge du patient, en se basant sur les résumés des caractéristiques des produits utilisés.

Suite à cette évaluation, des facteurs pronostiques pourront être mis en évidence :

Facteurs pronostiques	Bon pronostic	Mauvais pronostic
<i>Liés au patient</i>		
Etat général	Conservé	Altéré
Comorbidités	Absentes	Présentes
Anémie	Absente	Présente
<i>Liés à la tumeur</i>		
Localisation tumorale	Larynx	Autres
Stade T	Faible	Avancé
Stade N	Faible	Avancé
Regroupement de stades UICC-AJCC	Faible	Avancé
Fixation TEP (SUVmax)	Modérée	Intense
Marges chirurgicales	Saines	Envahies
Rupture capsulaire	Absente	Présente
Infection à HPV	Présente	Absente
Emboles vasculaires – Engainements périnerveux	Absents	Présents
Surexpression de l'EGFR	Absente	Présente
Hypoxie	Absente	Présente
<i>Liés au traitement</i>		
Durée totale du traitement	Normale	Allongée
Arrêt en cours de traitement	Pas de pause	Pause(s) en cours de traitement

Table 8 : Facteurs pronostiques des cancers des VADS. Source : *Cancérologie ORL 2011* [3].

Il faut noter que les tumeurs avec une infection à HPV sont plus radiosensibles et plus chimiosensibles que les tumeurs liées à la double intoxication alcoolo-tabagique, surtout dans les cancers de l'oropharynx. Cependant, il n'y a pas de différence de prise en charge thérapeutique.

D'autre part, une surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique, EGFR, entraîne une stimulation de la prolifération cellulaire, de la mobilité cellulaire, de l'angiogénèse, joue sur la différenciation cellulaire et inhibe l'apoptose. Ceci donne un phénotype métastatique, ainsi qu'une résistance aux radiations ionisantes.

## **1.4. Prise en charge thérapeutique**

### **1.4.1. Généralités** [2] [3]

Le traitement doit être adapté au patient et au stade de sa maladie. Les complications liées aux traitements doivent être prises en compte afin de les prévenir, et de préserver ainsi la qualité de vie du patient.

L'état psychologique et le contexte social doivent être pris en compte.

Le tabac pouvant diminuer l'efficacité de certains traitements, et la consommation d'alcool pouvant majorer leurs toxicités, l'arrêt du tabac et/ou de l'alcool doit être encouragé.

A chaque visite du patient, un examen clinique complet est réalisé, comprenant un examen selon la localisation, une palpation cervicale bilatérale, et une évaluation de l'état général du patient.

Différentes thérapeutiques peuvent être mises en place dont la chirurgie, la radiothérapie et/ou la chimiothérapie.

La prise en charge doit se faire dans un délai le plus réduit possible. Il en est de même entre les différentes phases du traitement.

#### **1.4.2. Chirurgie [2] [3]**

La chirurgie a pour objectif d'obtenir une exérèse complète en marge saine tout en préservant la fonction de l'organe atteint. Elle est souvent utilisée en première intention, mais peut aussi être un rattrapage de la radiothérapie. Elle peut se faire par voie externe ou endoscopique au laser (particulièrement pour le larynx).

Elle est associée à un curage ganglionnaire uni ou bilatérale, fonctionnel ou radical selon le type de tumeur.

Une reconstruction est parfois envisageable. Elle peut être associée à l'exérèse afin de restaurer les composantes fonctionnelles et esthétiques. De nombreux lambeaux sont adaptés à la majorité des pertes de substance. On distingue les lambeaux locaux (lambeaux de FAMM, de sous-hyoïdiens, platysma, etc), les lambeaux régionaux pédiculés (grand pectoral ou grand dorsal) et les lambeaux micro-anastomosés à distance (lambeaux antébrachial, antérolatéral de cuisse, de fibula, scapulaire, de grand droit de l'abdomen, etc). Le choix du lambeau, validé en RCP, se fait en fonction des nécessités chirurgicales et des possibilités de prélèvement. Les séquelles, pouvant être tout de même visibles, sont des troubles de la phonation, des troubles de la déglutition, et/ou esthétiques.

Le type de chirurgie est fonction du type de tumeur.

Topographie tumorale	Chirurgie	Reconstruction	Séquelles phonation	Séquelles déglutition	Trachéotomie
Fosses nasales et sinus	- Exérèse endonasale - Maxilectomie - Ethmoïdectomie - Chirurgie étendue de la base du crâne	Non Oui Non Oui	Non Non Non Non	Non Non Non Non	Non Non Non Non
Langue bord libre	Glossectomie partielle	Non	Non	Non	Non
Langue latérale	Hémiglossectomie	+/-	Non	Non	non
Langue médiane	Glossectomie subtotale	Oui	+/-	Non	+/-
Langue base	Basiglossectomie	Oui	Oui	Oui	Oui transitoire
Plancher buccal sillon pelvilingual	Pelviglossectomie	Oui	Oui	+/-	Rarement
Plancher buccal	Pelvectomie	+/-	+/-	+/-	Non
Tumeur gingivomandibulaire	Mandibulectomie +/- Buccopharyngectomie transmandibulaire	Oui			+/-
Oropharynx amygdale	Oropharyngectomie latérale	+/-	Non	Non	+/-
Oropharynx voile du palais	Oropharyngectomie postérieure	+/-	Oui	Oui	+/-
Oropharynx paroi postérieure	Oropharyngectomie circulaire	Oui	Oui	Oui	Oui transitoire
Oropharynx si extension à la base de langue	+/- Basiglossectomie	Oui	Oui	Oui	Oui transitoire
Hypopharynx	- Pharyngectomie partielle	+/-	-	-	Oui transitoire
	- Héli-pharyngolaryngectomie	+/-	+/-	+/-	Oui transitoire
	- Laryngectomie totale + pharyngectomie partielle	+/-	Oui	+/-	Oui définitif
	- Laryngectomie totale + pharyngectomie totale	Oui	Oui	+/-	Oui définitif
Larynx	Laryngectomie totale	+/-	Oui	-	Oui définitive
Larynx cordes vocales	- Cordectomie endoscopique	-	Oui	-	-
	- Laryngectomie partielle Frontolatérale	-	Oui	-	Oui transitoire
	- Frontale antérieure avec épiglottoplastie	-	Oui	+/-	Oui transitoire
	- Supracricoïdienne avec crico-hyoïdoépiglottopexie	-	Oui	Oui	Oui transitoire
Larynx sus-glottique	Supracricoïdienne avec crico-hyoïdopexie	-	+/-	Oui	Oui transitoire
	Supraglottique	-	+ /-	Oui	Oui transitoire
Extension cutanée T4	Sacrifice des parties molles (muscles, nerf, organes selon infiltration)	Oui			Oui

Table 9 : Différentes chirurgies possibles selon la topographie de la tumeur. *Source : Guide ALD. Cancer des voies aéro-digestives supérieures. Novembre 2009 [2].*

Les carcinomes épidermoïdes des VADS nécessitent généralement un curage ganglionnaire, en raison du caractère très lymphophile de ces tumeurs, sauf pour les tumeurs limitées au plan glottique. Le choix des aires ganglionnaires s'effectue en fonction de la tumeur primitive et du

statut ganglionnaire du patient.

Pour les tumeurs de la cavité buccale, la chirurgie est le traitement de référence. La chimiothérapie exclusive sera discutée en cas de franchissement de la ligne médiane, au vue des risques de séquelles chirurgicales.

La prise en charge des tumeurs de l'oropharynx peut être de plusieurs types : les carcinomes épidermoïdes sont radiochimiosensibles, les grosses tumeurs et les tumeurs du sillon amygdalo-glosse répondent bien à la chirurgie, les tumeurs volumineuses de la base de langue franchissant la ligne médiane nécessitent une radiochimiothérapie préventive puis une ablation totale. L'exérèse peut se faire par voie endobuccale ou par voie de mandibulotomie. Une reconstruction est souvent nécessaire.

Certains patients sont cependant inopérables pour cause d'état général précaire, d'impossibilité d'anesthésie, d'une extension de tumeur rendant l'exérèse impossible (envahissement ganglionnaire de la carotide primitive ou interne, envahissement massif de la base du crâne), d'atteinte séquellaire inappropriée, ou de refus du patient.

### **1.4.3. Radiothérapie [2] [3] [6] [7]**

La radiothérapie est réalisée sur la tumeur et/ou les aires ganglionnaires cervicales.

Avant la radiothérapie, il faut établir des données de référence concernant la position et l'immobilité pour reproductibilité, puis faire une imagerie de repérage en position de traitement. Ensuite, une délinéation consistant en un contourage des volumes cibles tumoraux et ganglionnaires, et des principales structures de voisinage, ainsi qu'une dosimétrie permettant le calcul de la distribution de doses, du type et du nombre de faisceaux, sont réalisées.

Une radiothérapie conformationnelle peut ensuite être mise en route. Elle se fait généralement à raison d'une séance par jour, 5 jours par semaine soit 65 à 70 Gy en 6,5 à 7 semaines. Une consultation médicale est réalisée au moins une fois par semaine. Des schémas de fractionnement sont parfois réalisés. L'hypofractionnement consiste en l'utilisation de doses plus élevées que le schéma classique de 2 Gy par séance, pour une dose totale habituellement diminuée, soit une réduction du nombre de séance. L'hyperfractionnement utilise des doses plus faibles que le schéma classique de 2 Gy par séance, donnant une augmentation du nombre total de séance. La radiothérapie accélérée propose un même nombre total de séance mais une intensification de leur fréquence permettant de réduire la durée totale du traitement.

Il en résulte une dose cumulée équivalente ou modifiée par rapport au schéma classique.

La radiochimiothérapie concomitante doit être envisagée en traitement initial dans les stades avancés (III, IVA ou IVB) ou inopérables. Elle permet une augmentation de la survie, un contrôle locorégional, ainsi qu'une diminution de l'incidence des métastases à distance. Les anticancéreux utilisés sont les sels de platines, plus ou moins associés au 5-fluorouracile.

La radiothérapie peut aussi être indiquée après chimiothérapie d'induction chez les patients répondeurs.

La radiothérapie peut aussi être réalisée après la chirurgie, dans les tumeurs à haut risque de récurrence (stades T avancés, marge de résection positive, présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques ou d'une infiltration péri-nerveuse, toute atteinte ganglionnaire en particulier en cas de rupture capsulaire, d'adénopathies multiples ou supérieures à 3 cm). Dans ce cas, le délai ne doit pas dépasser les 7 semaines post-opératoires. Elle se fera toujours à raison d'une séance par jour, 5 jours par semaine, mais à une dose de 50 à 65 Gy en 5 à 6,5 semaines.

La curiethérapie est une alternative qui permet une irradiation par implantation de sources radioactives (souvent Iridium<sup>192</sup>) directement dans la tumeur (endocuriethérapie) ou au contact de la tumeur (plésiocuriethérapie). Elle peut être proposée pour des tumeurs de petites tailles, bien délimitées et accessibles (lèvres, face, cavité buccale à distance des arcades dentaires, oropharynx). Une curiethérapie de barrage peut être réalisée en postopératoire pour réduire le risque de récurrence locale.

La radiothérapie peut entraîner des toxicités. Les effets peuvent être immédiats tels que les radiodermites, mucites, œsophagites, douleurs, œdèmes laryngés, dysgueusies, hyposialies, ou tardifs tels que les radiodermites chroniques, fibroses des tissus mous, xérodermies, caries, ostéonécroses mandibulaires, œdèmes laryngés, jabots sous-mentonniers, arthrites temporo-mandibulaires avec réduction de l'ouverture buccale, hypothyroïdies et myélopathies.

En cas d'irradiation dentaire, la pose d'une gouttière fluorée est nécessaire.

#### **1.4.4. Chimiothérapie** [2] [3] [8] [9] [10] [11] [12] [13]

La chimiothérapie peut être utilisée seule, en néoadjuvant ou en adjuvant. Elle peut aussi être associée à la radiothérapie, dans les tumeurs localement avancées ou en post-opératoire s'il

existe des critères anatomopathologiques de mauvais pronostic (résections insuffisantes, rupture capsulaire ganglionnaire, engainement périnerveux, emboles vasculaires, plus de 3 ganglions atteints, etc).

Les principales molécules utilisées sont les sels de platine (cisplatine, carboplatine), le 5-fluorouracile, le docétaxel, le cetuximab et le méthotrexate.

La chimiothérapie peut être utilisée en néoadjuvant dans les préservations d'organe avec les protocoles cisplatine-5-fluorouracile (2 à 3 cures d'induction) ou TPF (3 cures d'induction). Pour le protocole TPF, s'il y a une réponse complète ou majeure, on peut utiliser en suite les protocoles cisplatine-RT ou Cetuximab-RT.

Le protocole cisplatine-RT peut être utilisé en adjuvant en cas de résection incomplète, de ganglion(s) en rupture capsulaire, ou de haut risque de rechute (PT3-T4N+≥2, rupture capsulaire, marges positives, emboles).

Pour les tumeurs localement avancées, les protocoles carboplatine-5-fluorouracile, carboplatine-5-fluorouracile-RT, carboplatine-RT, cisplatine-5-fluorouracile, cisplatine-RT, paclitaxel hebdomadaire, TPF et BEP peuvent être réalisés.

Les protocoles carboplatine-5-fluorouracile, carboplatine-5-fluorouracile-RT, cisplatine hebdomadaire-RT, cisplatine-RT, cisplatine-5-fluorouracile, cisplatine-5-fluorouracile-RT, cetuximab-carboplatine-5-fluorouracile, cetuximab-cisplatine-5-fluorouracile, cetuximab-RT, cetuximab et méthotrexate hebdomadaire sont utilisés dans les cancers des VADS métastatiques.

Ces protocoles de chimiothérapie sont décrits en Annexe I.

#### **1.4.5. Suivi carcinologique [2] [3] [11] [14]**

Le suivi carcinologique permet de déceler les récurrences ou les deuxièmes localisations, ainsi que les effets secondaires tardifs. Les facteurs à prendre en compte pour le suivi sont le siège tumoral, le classement TNM, le stade tumoral, la qualité du traitement carcinologique, la poursuite ou non de l'intoxication alcoolo-tabagique, l'état général et la présence ou non de comorbidités.

Le suivi consiste tout d'abord en un examen clinique avec palpation des aires ganglionnaires cervicales et une nasofibroscopie si nécessaire. On réalise également une recherche de perte de poids, de symptômes fonctionnels (troubles de la phonation, de la déglutition, de la respiration) et d'altération de l'état général, une évaluation de l'état nutritionnel, de l'état



dentaire, de l'intoxication alcoolo-tabagique et de l'état psychologique. Les consultations se font de manière régulière, à vie pour les patients ayant présenté une intoxication alcoolo-tabagique, et sur 5 ans pour les autres (la première à 4-8 semaines, puis tous les 2 mois la première année, tous les 3 mois la deuxième année, tous les 4 mois la troisième année, puis régulièrement). Il est important d'éduquer le patient sur les signes qui doivent provoquer une consultation anticipée.

Une imagerie ou une endoscopie peut être réalisée en cas de signes d'appel. Une radiographie du thorax annuelle complétée par une TDM en cas de doute, doit être réalisée tous les deux ans ou a minima en cas de point d'appel clinique.

90% des rechutes ont lieu dans les deux premières années après la prise en charge initiale pour les tumeurs épidermoïdes des VADS. Elles sont asymptomatiques dans 40% des cas.

Les cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale présentent fréquemment des deuxième localisations (généralement œsophagiennes).

Les cancers laryngés augmentent le risque de cancer métachrone bronchopulmonaire.

La découverte de métastases tardives sans récurrence locale doit faire évoquer un autre cancer primitif.

Un suivi des séquelles doit aussi être mis en place. Il peut y avoir différents types de séquelles :

- les séquelles alimentaires par atteintes salivaires, masticatoires, troubles de la déglutition, atteintes sensorielles, fausses routes, pouvant entraîner une dénutrition ou des infections bronchopulmonaires.

- les séquelles phonatoires.

- les séquelles dentaires qui peuvent être directes ou indirectes (dues à l'hyposialie ou asialie). Lors de la mise en place d'une gouttière dentaire, une application de gel fluoré tous les jours, à vie est recommandée.

- les séquelles neuromusculaires et trophiques à type d'amyotrophie ou paralysie.

- les séquelles esthétiques.

- les séquelles douloureuses (souvent de désafférentation).

Une rééducation doit être réalisée si nécessaire.

## **2. Cancers digestifs**

Les localisations des cancers digestifs sont très variées, et chacune d'entre-elles possède des caractéristiques bien particulières.

### **2.1. Cancer de l'œsophage**

#### **2.1.1. Epidémiologie** [15] [16]

Le cancer de l'œsophage est peu fréquent. Il touche plus particulièrement les hommes de plus de 50 ans. La forme la plus fréquente est le carcinome épidermoïde (65%), puis l'adénocarcinome (26%) [16]. Les facteurs de risque d'apparition de ce cancer sont le tabagisme (particulièrement pour l'adénocarcinome), l'alcoolisme, un antécédent de cancer des voies aéro-digestives supérieures ou pulmonaire, un antécédent de radiothérapie médiastinale pour les cancers épidermoïdes, et l'endobrachyœsophage souvent associé à un IMC élevé ou un reflux gastro-œsophagien. Ce cancer présente un pronostic sombre du fait de son diagnostic souvent tardif et du terrain souvent associé (intoxication alcool-tabagique, âge, cancer associé). La survie à 5 ans va de 3% pour les formes métastatiques à 37% pour les formes localisées [16].

#### **2.1.2. Anatomie de l'œsophage** [15] [16]

Nous distinguons deux localisations : les cancers de l'œsophage cervical (du bord inférieur du cartilage cricoïde à l'entrée dans le thorax, vers 19cm de l'arcade dentaire), et les cancers de l'œsophage thoracique qui sont divisés en trois tiers, tiers supérieur (de l'orifice supérieur du thorax à la bifurcation trachéale, à 25cm des arcades dentaire environ), tiers moyen (sous la bifurcation trachéale, de 25 à 32 cm des arcades dentaires environ), tiers inférieur (incluant l'œsophage abdominal, de 32 à 40 cm des arcades dentaires environ).

#### **2.1.3. Diagnostic, bilan initial et classification** [15] [16]

Un cancer de l'œsophage doit être évoqué devant une dysphagie progressive ou persistante, un hoquet, des régurgitations, une haleine fétide ou encore une altération de l'état général.

Après un examen clinique, un interrogatoire du patient doit être mené afin de mettre en évidence les facteurs de risque tels que l'alcool, le tabac, les différentes comorbidités, ainsi que les antécédents personnels et familiaux.

Ensuite, une endoscopie œsogastrique sera réalisée, permettant une biopsie avec analyses

anatomopathologiques, et mesures des distances par rapport aux arcades dentaires. Cet examen permet de caractériser la tumeur avec le pourcentage de circonférence atteinte, déterminer si la lésion est franchissable ou non, la longueur de la lésion, sa position par rapport au cardia, l'existence ou non d'un endobrachyœsophage, sa limite supérieure, ainsi que sa typologie (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome). Nous noterons que les tumeurs de la jonction œsogastrique doivent être considérées comme des tumeurs œsophagiennes et traitées comme telles.

Le bilan d'extension doit comprendre un examen clinique avec recherche d'adénopathie, ainsi qu'un examen ORL avec laryngoscopie indirecte. Un scanner thoraco-abdominal permet de détecter les métastases hépatiques et pulmonaires. Une fibroscopie trachéo-bronchique peut être réalisée en cas d'adénocarcinome du tiers inférieur chez un non fumeur. Une scintigraphie osseuse, et un scanner cérébral pourront être réalisés en cas de signe d'appel.

Le statut du récepteur HER2 par biopsie gastrique est demandé en cas de forme métastatique de la jonction gastro-œsophagienne.

La classification la plus couramment employée est la classification TNM :

<b>T- Tumeur primitive</b>	<b>N- Adénopathie régionale</b> (évaluation d'au moins 6 ganglions médiastinaux)	<b>M- Métastase à distance</b>
T0 : pas de signe de tumeur primitive Tis : carcinome in situ T1 : tumeur envahissant la lamina propria ou la sous-muqueuse T2 : tumeur envahissant la musculature propre T3 : tumeur envahissant l'adventice T4 : tumeur envahissant les structures adjacentes	Nx : ganglions non évalués N0 : pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux N1 : métastases ganglionnaires lymphatiques régionales	M0 : pas de métastase à distance M1 : présence de métastase(s) à distance (M1a ou M1b selon la localisation)

Table 10 : Classification TNM (UICC 2002) des cancers de l'œsophage.

Elle permet de classer les cancers de l'œsophage en différents stades : 0 (pTisN0M0), I (pT1N0M0), IIA (pT2-T3N0M0), IIB (pT1-T2N1M0), III (pT4N0-N1M0), IVA (tous T tous N M1a), IVB (tous T tous N M1b).

Il existe une autre classification uniquement pour les cancers superficiels, moins utilisée, avec les cancers T1 muqueux (m1 : in situ ou dysplasie sévère ; m2 : micro-invasif avec envahissement de la lamina propria ; m3 : cancer envahissant la muscularis mucosae) et les cancers T1 sous-muqueux (sm1 : partie superficielle de la sous-muqueuse ; sm2 : partie moyenne ; sm3 : partie profonde)

## **2.1.4. Prise en charge thérapeutique**

### **2.1.4.1. Chirurgie** [15] [16]

La chirurgie de référence est l'œsophagectomie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire et plastie gastrique (rétablissement de continuité par tunnelisation de l'estomac et anastomose de l'œsophage restant).

Une chirurgie de rattrapage peut être réalisée après radiochimiothérapie dans les formes localement avancées.

Il existe cependant des contre-indications à la chirurgie comme l'insuffisance respiratoire, la cirrhose décompensée, l'insuffisance rénale, l'infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois ou la cardiopathie évolutive.

D'autre part, les tumeurs envahissant les structures médiastinales ou avec métastases viscérales sont non résécables.

### **2.1.4.2. Radiothérapie et radiochimiothérapie** [15]

La radiochimiothérapie concomitante peut être réalisée en néoadjuvant, ainsi que pour les cancers non opérables, non résécables et non métastatiques à distance.

La dose sera limitée à 50 Gy.

La radiothérapie seule ne se fera que s'il existe une contre-indication à la chimiothérapie.

### **2.1.4.3. Chimiothérapie** [15] [16] [17] [18] (Annexe I)

La chimiothérapie peut être utilisée en néoadjuvant comme le cisplatine-5-fluorouracile, le cisplatine-5-fluorouracile-RT ou le cisplatine-capécitabine.

Elle est aussi utilisée en péri-opératoire, avec trois cures avant et trois cures après la chirurgie, de DCF ou cisplatine-5-fluorouracile.

Pour les formes localement avancées, les protocoles cisplatine-5-fluorouracile-RT, cisplatine-LV5FU et FOLFOX-RT peuvent être utilisés.

Lors de formes métastatiques, les protocoles cisplatine-5-fluorouracile, cisplatine-capécitabine, cisplatine-LV5FU, cisplatine hebdomadaire-RT et FOLFOX4 ou 6 peuvent être mis en place.

### **2.1.4.4. Les traitements endoscopiques** [15]

La résection muqueuse, le laser, la photothérapie dynamique et la curiethérapie à haut débit de dose peuvent être utilisés à visée curative dans les cancers superficiels m1 ou m2, après une

écho-endoscopie avec une minisonde haute fréquence (20-30MHz).

Les traitements palliatifs comprennent la dilatation œsophagienne, l'endoprothèse (prothèse plastique ou métallique), la photodestruction laser, l'électrocoagulation monopolaire ou bipolaire, la curiethérapie à haut débit de dose, les injections intratumorales de chimiothérapie.

### **2.1.5. Suivi carcinologique** [16]

Le suivi consiste en un examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans. Un examen ORL sera réalisé tous les ans.

Les examens paracliniques seront réalisés en fonction des signes d'appel. Une surveillance par fibroscopie œsophagienne sera réalisée tous les 1 à 2 ans en cas d'endobrachyœsophage persistant ou de traitement conservateur. Une endoscopie haute sera réalisée après 3 mois puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans, en cas de traitement endoscopique. Une TDM thoracique sera réalisée en cas de radiochimiothérapie exclusive (à 3 mois, puis tous les 6 mois pendant 2 ans) ou en cas de chirurgie (à 6 mois).

Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter en cas d'apparition de signes de récurrence. Les plus fréquents sont l'amaigrissement, la dysphagie, les douleurs abdominales, les douleurs osseuses, la toux, la dyspnée et la modification de la voix.

## **2.2. Cancer de l'estomac**

### **2.2.1. Epidémiologie** [19] [20]

Les cancers de l'estomac sont peu fréquents. Ils touchent principalement les hommes de plus de 65 ans. Les facteurs de risque d'apparition de ce type de cancer sont la gastrite chronique atrophique secondaire à l'infection par *Helicobacter pylori*, la maladie de Biermer, les antécédents de gastrectomie partielle, et dans un moindre degré l'hérédité (syndrome de Lynch et cancer gastrique diffus héréditaire), l'infection à EBV, la consommation d'alcool et de tabac, ainsi que l'alimentation salée et fumée.

La forme principale est l'adénocarcinome (90%). Il existe d'autres formes comme les tumeurs stromales, les tumeurs endocrines et les lymphomes.

Les facteurs pronostiques sont l'âge, la classification TNM de la tumeur, le ratio ganglions envahis/ganglions prélevés, le type histologique, le type de chirurgie (curative versus palliative) avec les limites d'exérèse (envahies versus saines) et la présence ou non de résidus

en fin d'intervention (R0, R1, R2). La survie à 5 ans va de 59% pour les formes localisées à 2% pour les formes métastatiques [20].

### **2.2.2. Anatomie** [21]

Une tumeur est considérée comme un cancer de l'estomac lorsqu'elle se situe à plus de 2 cm en-dessous de la jonction muqueuse œsogastrique. Les cancers du cardia (qui sont à moins de 2 cm de la jonction œsogastrique) n'appartiennent pas aux cancers de l'estomac.

### **2.2.3. Diagnostic, bilan initial et classification** [19] [21]

Un cancer de l'estomac doit être évoqué devant une épigastralgie, des nausées-vomissements répétés, une dysphagie progressive, une hémorragie gastro-intestinale, une anémie chronique ou une altération de l'état général.

Le diagnostic comporte un examen clinique avec recherche d'hépatomégalie, d'ascite, de carcinose péritonéale, et d'adénopathie sus-claviculaire.

Une endoscopie œsogastrique avec biopsie est réalisée afin de caractériser la tumeur (type histologique, différenciation, surexpression HER2 en immunohistochimie, ainsi qu'une recherche d'*Helicobacter pylori*).

Une TDM-TAP permettra de réaliser le bilan de résecabilité. Une écho-endoscopie sera réalisée en cas de suspicion de limite, pour évaluer l'extension à œsophage, au pylore, au duodénum et évaluer une indication de mucoséctomie.

En cas de survenue d'un adénocarcinome avant 40 ans, une consultation oncogénétique sera demandée.

Le bilan d'extension comprend une TDM-TAP pour rechercher les métastases pulmonaires, hépatiques ou ovariennes, les adénopathies sus- et sous-diaphragmatiques, une carcinose péritonéale ou un envahissement des organes voisins.

En cas de bilan d'extension positif, une détermination du statut du récepteur HER2 sera faite.

Les tumeurs de l'estomac sont classées selon la classification UICC 2009 (7<sup>ème</sup> édition) :

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<p>Tis : tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria</p> <p>T1 : tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel)</p> <p>T1a : tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse</p> <p>T1b : tumeur envahissant la sous-muqueuse</p> <p>T2 : tumeur étendue à la musculuse</p> <p>T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon)</p> <p>T4 : tumeur perforant la séreuse ou envahissant les organes de voisinage</p> <p>T4a : tumeur perforant la séreuse</p> <p>T4b : tumeur envahissant un organe de voisinage (râte, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine)</p>	<p>N0 : pas d'envahissement ganglionnaire</p> <p>Nx : ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés</p> <p>N1 : de 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques</p> <p>N2 : de 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques</p> <p>N3 : plus de 6 ganglions régionaux métastatiques</p> <p>N3a : 7 à 15 ganglions métastatiques</p> <p>N3b : plus de 15 ganglions métastatiques</p>	<p>M0 : pas de métastase</p> <p>M1 : métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)</p>

Table 11 : Classification TNM (UICC 2009) des cancers de l'estomac.

Cette classification permet de déterminer le stade du cancer : 0 (TisN0M0), IA (T1N0M0), IB (T1N1M0, T2N0M0), IIA (T1N2M0, T2N1M0, T3N0M0), IIB (T1N3M0, T2N2M0, T3N1M0, T4aN0M0), IIIA (T2N3M0, T3N2M0, T4aN1M0), IIIB (T3N3M0, T4aN2M0, T4bN0M0, T4bN1M0), IIIC (T4aN3M0, T4bN2M0, T4bN3M0), IV (tous T, tous N, M1).

## **2.2.4. Prise en charge thérapeutique**

### **2.2.4.1. Chirurgie** [19] [20] [21]

La chirurgie est indiquée dans les tumeurs classées T1-2N0M0. Elle peut être utilisée seule ou avec une chimiothérapie péri-opératoire dans les formes localisées, avec une chimiothérapie péri-opératoire ou une radiochimiothérapie dans les formes localement avancées, et avec une chimiothérapie post-opératoire dans les formes métastatiques.

Il existe deux types de chirurgie, la gastrectomie totale (les deux tiers supérieurs, proximal) et la gastrectomie des 4/5 (tiers inférieur et antre, distale) qui ont des indications différentes. Un curage ganglionnaire pourra également être réalisé.

### **2.2.4.2. Traitement endoscopique** [19] [20]

La mucosectomie endoscopique est indiquée en traitement alternatif pour les cancers superficiels respectant la muqueuse, T1aN0M0.

Les prothèses et la destruction par laser ou argon peuvent être utilisées en palliatif sur les

formes non opérables.

#### **2.2.4.3. Chimiothérapie** [18] [19] [20] [21] [22] [23] (Annexe I)

La chimiothérapie est utilisée en néoadjuvant pour les formes non métastatiques avec les protocoles ECF et LV5FU2 simplifié.

Pour les formes résécables d'emblée, localisées ou localement avancées, une chimiothérapie péri-opératoire (trois cures avant, trois cures après) peut être mise en œuvre afin de faciliter la chirurgie avec le protocole ECF.

En adjuvant, les protocoles ECF et LV5FU2 simplifié peuvent être utilisés.

Pour les formes métastatiques, les protocoles ECF, ECX, EOF, EOX, LV5FU2 simplifié, DCF, LV5FU2 simplifié-cisplatine, 5-fluorouracile-étoposide, FOLFOX6 et FOLFIRI peuvent être utilisés. En cas de surexpression des récepteurs HER2, les protocoles à base de trastuzumab comme trastuzumab-cisplatine-5-fluorouracile ou trastuzumab-cisplatine-capécitabine peuvent être mis en œuvre.

#### **2.2.5. Suivi carcinologique** [19] [22]

Le suivi comprend un examen clinique tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans, puis une fois par an. Une TDM-TAP abdominal tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans, ainsi qu'un cliché thoracique de face tous les ans pendant 3 ans doivent être réalisés.

Pour les patients ayant subi une gastrectomie totale, une supplémentation en vitamine B12 (1mg IM tous les 3 à 12 mois) et éventuellement en acide folinique est mise en place.

Pour les patients ayant bénéficié d'une gastrectomie partielle, une endoscopie haute avec biopsie est réalisée tous les 2 ans pendant 10 ans.

Le patient doit connaître les symptômes devant conduire à une consultation anticipée : amaigrissement, douleurs abdominales, dysphagie, douleurs osseuses, augmentation du volume abdominal, fièvre prolongée, douleurs des mollets.



## **2.3. Cancer de l'intestin grêle**

### **2.3.1. Epidémiologie** [24] [25]

Les cancers de l'intestin grêle sont très rares. Ils représentent moins de 2% des cancers digestifs.

Ce cancer touche plus particulièrement les hommes, l'incidence augmentant avec l'âge. Certaines pathologies sont prédisposantes comme la maladie coeliaque, la maladie de Crohn, le syndrome de Lynch, la polypose adénomateuse familiale, et le syndrome de Peutz-Jeghers.

La tumeur touche le duodénum dans 50% des cas, le jéjunum dans 30% des cas et l'iléon dans 20% des cas. Les tumeurs de l'intestin grêle sont des tumeurs carcinoïdes, et plus rarement des adénocarcinomes.

Le diagnostic se fait souvent à un stade avancé. C'est pour cela que ce cancer est souvent de mauvais pronostic.

### **2.3.2. Anatomie** [24]

L'intestin grêle est la partie du tube digestif allant de l'estomac au côlon. Le cancer peut atteindre le duodénum, le jéjunum ou l'iléon.

### **2.3.3. Diagnostic, bilan initial et classification** [24] [25]

Les symptômes faisant évoquer un cancer de l'intestin grêle sont un syndrome occlusif, des douleurs abdominales, une diarrhée, un méléna ou une anémie par saignement microscopique. Afin de confirmer le diagnostic, une échographie abdominale et un scanner avec opacification du tube digestif seront réalisés. Un dosage des ACE est réalisé afin de faire un suivi de la maladie s'il est contributif.

Le bilan d'extension comprend un scanner TAP, une fibroscopie gastrique et une coloscopie.

La classification des cancers de l'intestin grêle se fait sur la classification TNM UICC 2009 (7<sup>ème</sup> édition) :

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<p>Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.</p> <p>T0 : pas de signe de tumeur primitive.</p> <p>Tis : carcinome in situ.</p> <p>T1 : tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse.</p> <p>  T1a : tumeur envahissant la muqueuse.</p> <p>  T1b : tumeur envahissant la sous-muqueuse.</p> <p>T2 : tumeur envahissant la musculature.</p> <p>T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse ou le tissu périmusculaire extrapéritonéal (mésentère pour jéjunum et iléon, rétropéritoine pour duodénum) <math>\leq</math> 2 cm.</p> <p>T4 : tumeur perforant le péritoine viscéral ou avec envahissement direct d'autres organes ou structures (autres anses intestinales, mésentère, rétropéritoine <math>&gt;</math> 2cm, paroi abdominale à travers la séreuse, et dans le cas du duodénum seulement, envahissement du pancréas)</p>	<p>Nx : ganglion non évalué.</p> <p>N0 : pas de métastase ganglionnaire.</p> <p>N1 : atteinte de 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux.</p> <p>N2 : atteinte de 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.</p>	<p>Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.</p> <p>M0 : pas de métastase à distance.</p> <p>M1 : présence de métastase(s) à distance.</p>

Table 12 : Classification TNM (UICC 2009, 7<sup>ème</sup> édition) des cancers de l'intestin.

Cette classification permet de donner un stade au cancer : 0 (TisN0M0), I (T1-2N0M0), IIA (T3N0M0), IIB (T4N0M0), IIIA (tous T, N1M0), IIIB (tous T, N2M0), IV (tous T, tous N, M1).

### **2.3.4. Prise en charge thérapeutique**

#### **2.3.4.1. Chirurgie** [24]

Le traitement curatif est la chirurgie. Il existe différentes possibilités de résection :

- duodéno pancréatectomie céphalique, pour les tumeurs de la deuxième portion du duodénum et pour les tumeurs infiltrantes proximales et distales, avec curage ganglionnaire.
- résection duodénale segmentaire pour les tumeurs proximales ou distales non infiltrantes, et pour les tumeurs de l'angle duodéno-jéjunale.
- résection segmentaire du jéjunum ou de l'iléon avec curage ganglionnaire, et anastomose jéjuno-jéjunale ou iléo-iléale.
- résection iléo-caecale ou hémicolectomie droite avec résection de l'anse iléale atteinte et ligature de l'artère iléo-colique à son origine, permettant le curage ganglionnaire.

Un traitement pré-opératoire peut faciliter la chirurgie.

#### **2.3.4.2. Chimiothérapie** [24] (Annexe I)

La chimiothérapie néoadjuvante peut être utilisée pour faciliter la chirurgie pour les stades II, avec un protocole LV5FU2.

Pour les stades III, une chimiothérapie adjuvante peut être réalisée pendant 6 mois avec FOLFOX4 simplifié, LV5FU2 standard ou simplifié ou capécitabine.

Pour les tumeurs non résécables ou métastatiques, une chimiothérapie type 5-fluorouracile-cisplatine, ou LV5FU2 peut être mise en place.

#### **2.3.5. Suivi carcinologique** [24]

Après un traitement curatif, le suivi doit comporter un examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans. Les principaux sites de récurrences sont le foie et les poumons. Une échographie abdominale ou un scanner abdomino-pelvien sera réalisé tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, ainsi qu'une radiographie pulmonaire.

Au cours d'une chimiothérapie palliative, un examen clinique tous les 2 à 3 mois doit être réalisé. Les examens paracliniques seront réalisés en fonction des signes d'appel.

### **2.4. Cancer colorectal**

#### **2.4.1. Épidémiologie** [26] [27]

En France, le cancer colorectal est la troisième localisation cancéreuse tous sexes confondus, le deuxième cancer chez la femme (après le cancer du sein) et le troisième cancer chez l'homme (après le cancer de la prostate et le cancer du poumon). Le diagnostic se fait généralement après 50 ans. Les facteurs de risque d'apparition de ce type de cancer sont les maladies inflammatoires du système digestif (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), les antécédents personnels ou familiaux d'adénome ou de cancer colorectal, les prédispositions génétiques (polypose adénomateuse familiale, syndrome de Lynch), la consommation excessive de viande rouge, charcuterie ou de boissons alcoolisées, la sédentarité, le tabagisme et l'âge.

La principale forme retrouvée est l'adénocarcinome.

On estime, en 2011, le nombre de nouveaux cas à 40 520. En 2009, ce cancer a entraîné 17 300 décès en France [27]. C'est donc la deuxième cause de décès par cancer en France, et la première après 85 ans. C'est un cancer de bon pronostic puisque la survie à 5 ans est de 91% dans les stades localisés, 70% dans les stades avec envahissement locorégional, et 11% dans les stades métastatiques [26]. A noter qu'il existe un dépistage organisé du cancer colorectal qui s'est généralisé en 2008, avec un taux d'adhésion de 34% entre 2009 et 2010 [27].

#### **2.4.2. Anatomie du côlon et du rectum** [28] [29]

Le côlon se situe de la fin de l'intestin grêle à la charnière recto-sigmoïdienne. Il est divisé en cinq parties : le caecum, le côlon droit, le côlon transverse, le côlon gauche et le côlon sigmoïde. Vient ensuite le rectum, qui s'étend sur 12 à 18 cm, jusqu'à la jonction ano-rectale. Le rectum se divise en trois parties, le haut, le moyen et le bas rectum.

#### **2.4.3. Diagnostic, bilan initial et classification** [26] [27] [28] [30] [31]

Les symptômes devant faire évoquer un cancer colorectal sont une rectorragie, une anémie ferriprive d'étiologie indéterminée, des symptômes digestifs inhabituels, une masse abdominale ou rectale, ainsi qu'un syndrome rectal (faux besoins, ténésme, épreintes). Le cancer colorectal peut être évoqué lors du dépistage réalisé par détection de sang dans les selles. Cet examen doit être réalisé tous les deux ans chez les patients de 50 à 74 ans.

Un examen clinique avec toucher rectal sera associé à un interrogatoire du patient afin de déterminer s'il existe des facteurs de risque. En effet, il existe des formes familiales avec des cancers épidémiologiquement liés, comme les cancers de l'endomètre, de l'ovaire, de l'intestin grêle, de l'uretère ou des cavités excrétrices rénales.

Pour le cancer du côlon, une coloscopie totale avec biopsie suivi d'un examen anatomopathologique devra être réalisée. Pour les cancers du rectum, une rectoscopie au tube rigide avec biopsie suivi d'un examen anatomopathologique devra être réalisée. Les données anatomopathologiques devront comprendre la marge distale et circonférentielle de la résection, le degré de réponse histologique (le score de DWORAK, et le statut d'instabilité microsatellitaire MSI).

Le bilan d'extension comprend un scanner ou TDM-TAP.

Une IRM pelvienne ou une écho-endoscopie rectale peuvent avoir un intérêt dans les petites

tumeurs du rectum.

Un dosage des ACE pourra être réalisé afin de suivre l'évolution de la maladie.

En cas de diagnostic de cancer du côlon métastatique, la détermination du statut du gène KRAS (sauvage ou muté) devra être demandée.

Les cancers du côlon peuvent être classés selon la classification de TNM UICC et AJCC (7<sup>ème</sup> édition) :

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<p>Tis : intra-épithéliale ou intramuqueuse            T1 : sous-muqueuse            T2 : musculéuse            T3 : sous-séreuse            T4a : pénétration du péritoine viscéral            T4b : envahissement d'un organe voisin</p>	<p>N0 : pas de métastase ganglionnaire            N1a : 1 ganglion envahi            N1b : 2-3 ganglions envahis            N1c : dépôts tumoraux satellites dans la sous-séreuse ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, dans le cadre d'une absence de ganglion lymphatique métastatique            N2a : 4-6 ganglions envahis            N2b : &gt; 7 ganglions envahis</p> <p>Remarque : L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé.</p>	<p>M0 : pas de métastase            M1a : métastases à distance confinées à un organe            M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique ou atteinte du péritoine</p>

Table 13 : Classification de TNM UICC et AJCC (7<sup>ème</sup> édition) des cancers du côlon

Cette classification permet de donner un stade au cancer : 0 (pTisN0M0), I (pT1-T2N0M0), IIA (pT3N0M0), IIB (pT4aN0M0), IIC (pT4bN0M0), IIIA (pT1-T2 N1M0, pT1N2aM0), IIIB (pT3-T4aN1M0, pT2-T3N2aM0, pT1-T2N2bM0), IIIC (pT4aN2aM0, pT3-T4aN2bM0, pT4aN1-N2M0), IVA (tous T tous N M1a), IVB (tous T, tous N M1b).

Il existe deux classifications pour les cancers du rectum.

Tout d'abord, la classification anatomique :

- cancer du bas rectum : de 0 à 5 cm de la marge anale ou 2 cm du bord supérieur du sphinctère.
- cancer du moyen rectum : plus de 5 cm à 10 cm de la marge anale ou plus de 2 cm à 7 cm du bord supérieur du sphincter.
- cancer du haut rectum : plus de 10 cm à 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter.
- cancer de la jonction rectum-sigmoïde : plus de 15 cm de la marge anale ou au-dessus du corps de la 3<sup>ème</sup> vertèbre sacrée.

D'autre part, il y a la classification TNM UICC 2009 (7<sup>ème</sup> édition) :

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<p>Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur</p> <p>T0 : pas de signe de tumeur primitive</p> <p>Tis : carcinome in situ, intra-épithélial ou envahissement de la lamina propria</p> <p>T1 : tumeur envahissant la sous-muscleuse</p> <p>T2 : tumeur envahissant la muscleuse</p> <p>T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus périmétraux non péritonisés</p> <p>T4 : tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral</p> <p>T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral</p> <p>T4b : tumeur envahissant directement les autres organes ou structures</p>	<p>Nx : renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales</p> <p>N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale</p> <p>N1 : métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux</p> <p>N1a : métastase dans 1 ganglion lymphatique régional</p> <p>N1b : métastases dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux</p> <p>N1c : nodule(s) tumoral(aux) satellite(s) dans la sous-séreuse ou dans les tissus non péritonisés péricoliques ou périmétraux sans métastase ganglionnaire régionale</p> <p>N2 : métastases dans plus de 4 ganglions lymphatiques régionaux</p> <p>N2a : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux</p> <p>N2b : métastases dans plus de 7 ganglions lymphatiques régionaux</p> <p>Remarques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les ganglions régionaux du rectum sont : ganglion rectal (hémorroïdal) supérieur, moyen et inférieur, ganglion iliaque interne (hypogastrique), ganglion du mésorectum, ganglion sacré latéral, présacré et promontoire, ganglion mésentérique inférieur.</li> <li>- l'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est nécessaire.</li> </ul>	<p>M0 : pas de métastase</p> <p>M1 : présence de métastase(s) à distance</p> <p>M1a : métastases localisées à un seul organe</p> <p>M1b : métastases dans plusieurs organes ou péritonéales</p>

Table 14 : Classification TNM UICC 2009 (7<sup>ème</sup> édition) des cancers du rectum.

Cette dernière classification permet de finir le stade de la maladie : 0 (TisN0M0), I (T1-2N0M0), IIA (T3N0M0), IIB (T4aN0M0), IIC (T4bN0M0), IIIA (T1-2N1M0, T1N2aM0), IIIB (T3-4aN1M0, T2-3N2aM0, T1-2N2bM0), IIIC (T3-4aN1M0, T2-3N2aM0, T1-2N2bM0), IVA (tous T tous N M1a), IVB (tous T tous N M1b).

## **2.4.4. Prise en charge thérapeutique**

### **2.4.4.1. Cancer du côlon**

#### **2.4.4.1.1 Chirurgie** [26] [28] [31]

Une chirurgie seule peut être réalisée pour les tumeurs non métastatiques, résécables d'emblée, ou pour les stades I ou II en cas de statut MSI positif ou en l'absence de mauvais pronostic (emboles veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation ou occlusion révélatrice).

Pour les tumeurs métastatiques, si la tumeur est non résécable en bloc d'emblée, une chimiothérapie néoadjuvante pourra être réalisée. Si la tumeur est résécable, une

chimiothérapie d'induction pourra être réalisée.

Les pièces d'exérèse, ainsi qu'au moins 12 ganglions lymphatiques subissent un examen anatomopathologique permettant de définir la classification TNM, la qualité des marges de résection, la présence ou non d'instabilité microsatellitaire (si positive, faire consultation oncogénétique) et la présence ou non de mutation KRAS et EGFR.

#### **2.4.4.1.2. Traitement endoscopique [28] [31]**

Les traitements endoscopiques peuvent être réalisés pour les cancers in situ ou pour les carcinomes sous-muqueux superficiels avec résection saine ayant une marge de sécurité de plus de 1 mm, en l'absence de foyer de carcinose indifférenciée, d'embolie vasculaire ou lymphatique.

#### **2.4.4.1.3. Chimiothérapie [18] [23] [28] [31] [32] [33] [34] (Annexe I)**

Pour les tumeurs de stade II de mauvais pronostic (embolies veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation ou occlusion révélatrice), une chimiothérapie néoadjuvante à type LV5FU2 simplifié, capécitabine voire FOLFOX4 pour les patients de moins de 70 ans, pourra être mise en œuvre.

Pour les tumeurs de stade III, une chimiothérapie adjuvante peut être réalisée avec les protocoles FOLFOX4 standard ou simplifié, ou XELOX commençant 6 semaines après la chirurgie et durant 6 mois. Pour les patients de plus de 70 ans, les protocoles LV5FU2 standard ou simplifié ou capécitabine pourront être utilisés.

Pour les tumeurs de stade IV avec tumeur résécable, une chimiothérapie péri-opératoire (6 cures avant, 6 cures après) pourra être mise en place avec les protocoles FOLFOX4 simplifié, FOLFOX plus ou moins bevacizumab ou cétuximab (si KRAS non muté). Il y a aussi possibilité de faire une radiofréquence en per-opératoire ou une chimiothérapie intra-artérielle hépatique post-opératoire en plus de la chimiothérapie systémique.

Pour les tumeurs stade IV à la limite de la résécabilité, les protocoles de chimiothérapie type FOLFIRINOX, cetuximab-FOLFIRI, bevacizumab-FOLFIRI, bevacizumab-XELIRI, bevacizumab-capécitabine, bevacizumab-LV5FU2, FOLFOX, bevacizumab-FOLFOX4 simplifié, panitumumab-FOLFOX simplifié, bevacizumab-XELOX, mitomycine C-

capécitabine, mitomycine C-LV5FU2 peuvent être mis en œuvre. Après échec d'une chimiothérapie à base de 5-fluorouracile, d'anti-VEGF ou anti-EGFR ou de contre-indication à ces traitements, le regorafenib peut être utilisé.

En cas de contre-indication au 5-fluorouracile, on peut mettre en place les protocoles raltitrexed, TOMOX, TOMIRI, ou irinotécan.

En cas de progression sous ces chimiothérapies de premières lignes, des chimiothérapies de secondes lignes seront mise en place :

- après FU : FOLFIRI ou FOLFOX ± bévacizumab ou cétuximab.
- après bevacizumab-LV5FU2 : FOLFIRI, FOLFOX 4 ou 6, plus ou moins cétuximab.
- après bévacizumab-FOLFIRI : FOLFOX 4 ou 6, plus ou moins cétuximab.
- après bévacizumab-FOLFOX : FOLFIRI avec cétuximab ou panitumumab.
- après irinotécan : cétuximab-irinotécan, FOLFOX 4 ou 6, XELOX, bévacizumab-FOLFOX.
- après irinotécan et cétuximab : bevacizumab-FOLFOX4.
- après irinotécan-oxaliplatine : cétuximab, panitumumab.

En traitement palliatif, les protocoles LV5FU2, capécitabine, FOLFIRI, FOLFOX4 simplifié, XELOX peuvent être réalisés. D'autres options comme le FOLFOX6 ou le XELIRI peuvent être utilisés.

#### **2.4.4.2. Cancer rectal**

##### **2.4.4.2.1. Chirurgie** [26] [30]

Le traitement repose sur la résection chirurgicale, souvent associée à une radiochimiothérapie pré-opératoire. La tumeur est jugée non résécable si elle est fixée à un organe ou à une structure voisine.

Selon l'atteinte, différentes chirurgies peuvent être réalisées :

- haut rectum : exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, et anastomose colorectale.
- moyen rectum : exérèse complète du mésorectum, rétablissement de continuité en fonction du rectum restant par anastomose colorectale basse ou colo-anale.
- bas rectum : exérèse complète du rectum et du mésorectum. Si la marge distale macroscopique est d'au moins 1 cm, anastomose colorectale avec réservoir colique. Si la marge distale est inférieure à 1 cm, notamment si la tumeur envahit le muscle strié,



amputation abdomino-périnéale associée à un curage ganglionnaire mésentérique inférieur (ou en alternatif, opération de Hartmann).

Si possible, une conservation sphinctérienne et des nerfs pelviens qui interviennent sur les fonctions urinaires et sexuelles doit être mise en œuvre.

#### **2.4.4.2.2. Radiothérapie** [26] [30]

La radiothérapie est indiquée pour les cancers du moyen et bas rectum. Elle peut être utilisée en traitement curatif ou palliatif.

Une radiothérapie pré-opératoire à 45 Gy sur 5 semaines soit 1,8 Gy par séance ou 25 Gy sur 5 jours soit 5 Gy par séance, permet une diminution des récidives de 50%.

Une radiochimiothérapie concomitante néoadjuvante peut être mise en place pour les tumeurs T3 ou T4. Dans ce cas, les protocoles LV5FU2-RT (45 Gy en 25 fractions), ou capécitabine-RT (50 Gy en 25 fractions) sont utilisés.

Elle est plus rarement réalisée en adjuvant.

#### **2.4.4.2.3. Chimiothérapie** [18] [23] [30] [34] (Annexe I)

La chimiothérapie peut donc être associée à la radiothérapie comme vu précédemment.

Elle peut aussi être utilisée seule en adjuvant, pour les cancers du haut rectum, avec les protocoles LV5FU2 simplifié, capécitabine voire FOLFOX4, ou pour les cancers du moyen et bas rectum avec les protocoles FOLFOX4 simplifié, XELOX, LV5FU2 simplifié ou capécitabine.

Pour les formes métastatiques et les traitements palliatifs, les mêmes protocoles que pour les cancers du côlon peuvent être utilisés.

#### **2.4.5. Suivi carcinologique** [26] [28] [30] [31]

Pour les cancers du côlon, le suivi carcinologique comporte un examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans.

Pour les cancers du rectum, un examen clinique tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans est réalisé. Il comporte, entre autre, un toucher rectal ainsi qu'une rectoscopie rigide.

Une échographie abdominale ou un scanner abdomino-pelvien sera réalisé tous les 3 à 6 mois

pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, ainsi qu'une radiographie pulmonaire ou scanner thoracique annuel pendant 5 ans. Une coloscopie devra être réalisée à distance du traitement (à 3 ans pour les cancers rectaux) et devant tout signe d'appel. Pour les cancers du rectum, une écho-endoscopie rectale sera réalisée.

Si le dosage des ACE était contributif au début de la prise en charge, un suivi tous les 3 mois pendant 3 ans sera réalisé. En cas d'élévation des ACE et d'absence de cible visible sur les examens standards, un TEP-scan sera réalisé.

Au-delà des cinq premières années, pour les patients à risque de récurrence, un examen clinique et une coloscopie totale tous les 5 ans seront réalisés.

## **2.5. Cancer du canal anal**

### **2.5.1. Epidémiologie** [35]

Le cancer du canal anal est rare, représentant 1,2% des cancers digestifs.

Les facteurs de risque d'apparition sont le sexe féminin, l'âge, l'homosexualité, les infections à HPV et le tabagisme.

Ce sont, dans 95% des cas, des carcinomes épidermoïdes. Ils sont métastatiques au diagnostic dans 5% des cas.

Les facteurs pronostiques sont l'âge, le sexe, la taille de la tumeur primitive et l'envahissement ganglionnaire inguinal ou pelvien.

### **2.5.2. Anatomie** [35]

Le canal anal est la partie terminale du tube digestif. Il est situé entre le rectum et la peau de la marge de l'anus, et mesure 3 à 4 cm.

Les tumeurs de la marge anale sont classées avec les tumeurs cutanées.

Il y a donc les cancers épidermoïdes qui peuvent être à grandes cellules kératinisant, non kératinisant (transitionnel) ou basaloïde, les adénocarcinomes qui peuvent être de type rectal (glandes anales) ou sur fistule ano-rectale, les carcinomes à petites cellules, les carcinomes indifférenciés, et les autres tumeurs (sarcomes, lymphomes, mélanomes, etc).

### **2.5.3. Diagnostic, bilan initial et classification** [35]

Le diagnostic se fait par un examen clinique avec toucher rectal et vaginal, le cas échéant, évaluation de la fonction sphinctérienne, étude du périnée et recherche d'adénopathies inguinales et sus-claviculaires. Il sera complété par une anoscopie-rectoscopie avec biopsie.

Le bilan d'extension comprend un scanner TAP incluant la totalité des aires inguinales, ou un TEP-scan pouvant être combiné à une IRM

On réalise ainsi une évaluation de l'extension régionale pouvant être classée de la manière suivante :

- usT1 : atteinte de la muqueuse et de la sous-muqueuse sans atteinte du sphincter interne.
- usT2 : atteinte du sphincter interne sans atteinte du sphincter externe.
- usT3 : atteinte du sphincter externe.
- usT4 : atteinte d'un organe pelvien au voisinage.
- usN0 : pas d'adénopathie suspecte.
- usN+ : adénopathie périrectale de 5 à 10 mm de diamètre ayant des caractéristiques de malignité (rond, hypoéchogène, contours nets) ou mesurant plus de 10 mm de diamètre.

Les tumeurs du canal anal sont classées selon la classification TNM de l'UICC, 6<sup>ème</sup> édition, 2002 :

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension T2 : tumeur > 2 cm mais < 5 cm dans sa plus grande dimension T3 : tumeur ≥ 5 cm dans sa plus grande dimension T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, qui envahit un ou plusieurs organes adjacents (vagin, urètre, vessie) à l'exception du rectum, de la peau périnéale, du tissu cellulaire sous-cutané et du sphincter	Nx : ganglions non évalués pN0 : nombre de ganglion(s) examiné(s) nécessaire insuffisant et ganglions examinés non atteints N0 : pas de métastase ganglionnaire N1 : ganglions périnéaux N2 : ganglions iliaques internes et/ou inguinaux unilatéraux N3 : ganglions périnéaux et inguinaux et/ou iliaques internes bilatéraux et/ou inguinaux bilatéraux Remarque : au moins 12 ganglions doivent être examinés histologiquement sur un curage périrectal et pelvien, ou au moins 6 sur un curage inguinal.	Mx : non évaluées M0 : pas de métastase M1 : métastases à distance

Table 15 : Classification TNM UICC 2002 (6ème édition) des cancers du canal anal.

## **2.5.4. Prise en charge thérapeutique**

### **2.5.4.1. Chirurgie** [35]

Pour les tumeurs de grand volume, envahissant les organes de voisinage (prostate, vagin), ou lorsque la conservation du sphincter fonctionnel n'est pas envisageable étant donné l'infiltration du sphincter interne et/ou de plus de trois quart de la circonférence anale, une chirurgie par amputation abdomino-périnéale est réalisée. Elle est précédée, environ 6 semaines auparavant, d'une radiochimiothérapie ou à défaut d'une radiothérapie pelvienne.

### **2.5.4.2. Radiothérapie** [35]

Comme décrit précédemment, la radiothérapie ou la radiochimiothérapie peuvent être utilisées en néoadjuvant.

Il est possible de réaliser une radiothérapie exclusive pour les tumeurs localisées ou localement avancées, sans adénopathie.

Elle est réalisée en 2 séances de 36 à 45 Gy puis 15 à 25 Gy avec un espacement le plus court possible.

La radiochimiothérapie est surtout utilisée pour les formes localement avancées.

On peut utiliser une radiothérapie externe pelvienne 36 Gy en 4 semaines puis deuxième séquence de 23,4 Gy en 17 jours après intervalle libre de 16 jours, ou 45 Gy en 25 fractions sur 5 semaines puis surimpression de 15 à 20 Gy sur le volume tumoral initial.

Les chimiothérapies pouvant être utilisées sont la mitomycine C-5-fluorouracile-RT ou mitomycine C-capécitabine-RT.

#### **2.5.4.3. Chimiothérapie** [35] [36] (Annexe I)

Dans les formes métastatiques, la chimiothérapie exclusive peut être utilisée avec les protocoles 5-fluorouracile-mitomycine C ou 5-fluorouracile-cisplatine (plutôt en 2<sup>ème</sup> ligne).

#### **2.5.5. Suivi carcinologique** [35]

Le suivi est essentiellement clinique avec un toucher rectal, une anoscopie et une palpation inguinale bilatérale tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuellement. Il comporte également une échographie hépatique et une radiographie thoracique tous les ans pendant 5 ans.

## **2.6. Carcinome hépatocellulaire**

### **2.6.1. Epidémiologie** [37] [38] [39]

Les carcinomes hépatocellulaires représentent environ 7 500 nouveaux cas par an [38]. Ils apparaissent majoritairement dans un contexte d'hépatopathie (hépatite B ou C, alcool, hémochromatose, stéatohépatite, déficit en alpha-1-antitrypsine). La surveillance des patients cirrhotiques est donc essentielle, puisque la survie à 5 ans pour les diagnostics tardifs est de 10% [38]. Ce type de cancer est plus fréquent chez les hommes, et apparaît essentiellement après 55 ans.

### **2.6.2. Anatomie** [37]

Les carcinomes hépatocellulaires se développent généralement sur un foie cirrhotique (dans 75 à 80% des cas), plus rarement sur une hépatite chronique non cirrhotique, et exceptionnellement sur un foie sain.

### **2.6.3. Diagnostic, bilan initial et classification** [37] [38] [39]

Le diagnostic se fait lors du dépistage réalisé semestriellement pour les patients cirrhotiques par une échographie, ou devant des symptômes tels qu'une douleur à l'hypochondre droit (facteur de gravité).

Un bilan biologique (TP, numération plaquettaire, albuminémie, bilirubine, transaminases, phosphatases alcalines, INR, créatinine, alpha-fœtoprotéine, marqueurs de fibrose), une endoscopie avec recherche de varices œsophagiennes, et une échographie ou un scanner à la recherche de dysmorphie hépatique et de signes d'hypertension portale, sont réalisés. Une biopsie avec analyse histologique doit également être faite. La vascularisation des nodules est caractérisée par scanner hélicoïdal et IRM ou échographie de contraste.

Les arguments en faveur du diagnostic sont le fait d'être un homme de plus de 55 ans, le caractère évolué de la cirrhose, l'augmentation de la taille des nodules, une augmentation de l'alpha-fœtoprotéine ( $> 1000 \mu\text{g/L}$ ) sans augmentation des transaminases et la présence d'une obstruction portale ayant les caractéristiques d'une thrombose tumorale (hypervascularisation et élargissement de la veine).

Un bilan d'extension se fait par une IRM abdominale et un scanner hépatique ou scanner thoraco-abdominal. Un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse sont réalisés en cas de signes d'appel.

Le foie non tumoral est également évalué. La cirrhose est caractérisée par son étiologie, son niveau de fibrose avec le score Métavir et un bilan clinique. Une hypertension portale doit être recherchée par endoscopie, échographie doppler, et réalisation d'une numération plaquettaire.

L'état fonctionnel du foie peut être évalué grâce au score de Child-Pugh.

	1 point	2 points	3 points
<b>Encéphalopathie</b>	Absente	Grade 1 et 2	Grade 3 et 4
<b>Ascite</b>	Absente	Minime	Modérée
<b>Bilirubine (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	< 35	35 à 50	> 50
<b>Albuminémie (g/L)</b>	> 35	28 à 35	< 28
<b>TP (%)</b>	> 50	40 à 50	< 40

Table 16 : Score de Child Pugh.

Un score de 5 à 6 correspond à une classe A (bon état), de 7 à 9 à une classe B (état intermédiaire), et de 10 à 15 à une classe C (mauvais état).

## **2.6.4. Prise en charge thérapeutique**

### **2.6.4.1. Transplantation hépatique** [37]

La transplantation hépatique est l'un des traitements curatifs des CHC. Elle est indiquée dans les CHC strictement localisés au foie unique et mesurant moins de 5 cm de diamètre, ou avec 2 à 3 nodules inférieurs à 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose vasculaire portale ou sus-hépatique y compris segmentaire. Les contre-indications de cette intervention sont l'âge (plus de 70 ans), les métastases extra-hépatiques y compris ganglionnaires, la maladie extra-hépatique sévère, l'infection VIH non contrôlée, l'obstruction portale néoplasique, l'intoxication alcoolique et le refus d'un traitement au long cours.

Un traitement d'attente par chimio-embolisation, résection ou destruction percutanée peut être réalisé.

### **2.6.4.2. Résection : hépatectomie partielle** [37]

L'hépatectomie partielle est indiquée, en curatif, pour les patients ayant une fonction hépatique conservée (Child Pugh classe A) et une absence de signe d'hypertension portale. Cette intervention peut être mise en œuvre si le volume du futur foie représente 40% du foie actuel. En cas d'hépatectomie droite envisagée, une embolisation portale droite préalable permet d'induire une hypertrophie du foie gauche.

### **2.6.4.3. Destruction percutanée** [37]

La destruction percutanée est un traitement curatif alternatif à la résection.

Elle peut se faire par radiofréquence si la tumeur mesure moins de 3 cm de diamètre, est non superficielle mais accessible à la ponction sous échographie ou scanner, et se situe à distance du hile, des grosses voies biliaires et des gros vaisseaux. Les contre-indications de cette

intervention sont l'anastomose bilio-digestive et l'ascite trop importante.

L'alcoolisation percutanée est une alternative utilisée lorsque la tumeur mesure moins de 2 cm.

#### **2.6.4.4. Chimio-embolisation artérielle intrahépatique** [37]

La chimio-embolisation artérielle intrahépatique est un traitement palliatif de première ligne des CHC évolués. Elle est indiquée chez les patients Child-Pugh A ou éventuellement B, asymptomatiques, en bon état général (PS 0), et en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal.

Elle peut être réalisée avec une chimiothérapie associée à un agent embolisant plus ou moins du lipiodol, ou avec des microphères chargées en cytotoxique.

#### **2.6.4.5. Chimiothérapie** [37] [39] (Annexe I)

Dans les CHC non éligibles à un traitement spécifique ou en récurrence après un traitement spécifique, chez les patients ayant une fonction hépatique conservée (Child Pugh classe A) et un bon état général (PS 0), le sorafénib peut être utilisé.

Pour les tumeurs non résécables, un traitement par gemcitabine ou GEMOX pourra être réalisé.

#### **2.6.4.6. Traitements complémentaires** [37]

En plus de la prise en charge du CHC, une prise en charge de l'étiologie de l'hépatopathie (VHC, VHB), des comorbidités (alcool, surpoids, diabète, etc), ainsi qu'une prévention de l'hypertension portale due à la cirrhose doit être mise en œuvre.

#### **2.6.5. Suivi carcinologique** [37] [38]

Le suivi se fait par un examen clinique, une IRM du foie ou un scanner hépatique, ainsi qu'un dosage de l'alpha-fœtoprotéine si elle était anormale en début de traitement. Une TDM cérébrale et une scintigraphie osseuse seront réalisées en cas de point d'appel clinique.

Après transplantation, une surveillance étroite est réalisée pendant 2 ans, avec suivi du greffon, surveillance des complications du traitement immunosuppresseur et de la récurrence de la maladie initiale.

Après résection, un examen clinique et biologique (tests hépatiques, alpha-fœtoprotéine) est réalisé tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois. Il est associé à un scanner thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans, et une imagerie hépatique par IRM hépatique tous les 3 mois pendant 2 à 3 ans ou en l'absence de facteurs de risque (plus de 3 nodules, plus de 5 cm, envahissement vasculaire, tumeur peu différenciée) seulement pendant 1 an, puis IRM hépatique ou échographie hépatique tous les 6 mois à vie.

Après une destruction percutanée, un examen clinique et biologique (tests hépatiques, alpha-fœtoprotéine) est réalisé tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois. Il est associé à un scanner thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans, et une IRM hépatique à 1 mois puis tous les 3 mois pendant 2 à 3 ans ou en l'absence de facteurs de risque (plus de 3 nodules, plus de 3 cm, utilisation d'une technique monopolaire, proximité d'un vaisseau de plus de 4 mm) pendant seulement 1 an, puis IRM hépatique ou échographie hépatique tous les 6 mois à vie.

Après chimio-embolisation, un examen clinique et biologique (tests hépatiques, alpha-fœtoprotéine) est réalisé. Il est complété par une IRM hépatique associée à un scanner sans injection si une chimio-embolisation lipiodolée a été mise en œuvre, 6 semaines après la séance.

Lors de l'utilisation du sorafénib, un examen clinique et biologique (tests hépatiques, alpha-fœtoprotéine) est réalisé tous les mois. Un scanner TAP, ou une IRM hépatique et un scanner thoracique seront réalisés tous les 2 à 3 mois.

## **2.7. Cancer des voies biliaires**

### **2.7.1. Epidémiologie** [40]

Les cancers des voies biliaires sont relativement rares, et représentent moins de 3% des cancers digestifs.

### **2.7.2. Anatomie** [38] [40]

Les cancers des voies biliaires sont des tumeurs papillaires, souvent mucosécrétantes et volumineuses avec dilatation biliaire. Ce sont des adénocarcinomes dans 95% des cas.



Ils se situent, dans deux tiers des cas, au niveau de la vésicule biliaire. Les facteurs de risque d'apparition sont les lithiases vésiculaires et le sexe féminin.

Ces cancers peuvent aussi être des cholangiocarcinomes. Ils sont soit situés au niveau pré-hilaire (85% des cas, avec 60% de tumeur de Klatskin et 25% de tumeurs extra-hépatiques) ou au niveau intra-hépatique (15% des cas). Les tumeurs pré-hilaires ont pour facteurs de risque la cholangite sclérosante primitive qui provoque un ictère obstructif avec douleurs, hépatomégalie de cholestase, urines foncées, selles décolorées, éventuellement prurit, grosse vésicule en cas de tumeur extra-hépatique distale, malabsorption des vitamines liposolubles avec hypoprothrombinémie en cas d'obstruction biliaire prolongée, dénutrition et angiocholite. Les tumeurs intra-hépatiques ont des symptômes tardifs et peu spécifiques, à type de douleurs et d'altération de l'état général. La découverte se fait donc généralement sur une masse hépatique ou une cholestase biologique.

Les cancers des voies biliaires peuvent aussi être diffus ou multifocaux (5 à 10% des cas).

### **2.7.3. Diagnostic et bilan initial** [40]

Le diagnostic des cancers des voies biliaires est souvent tardif.

Il se fait sur un examen clinique, qui est complété par le dosage des marqueurs tumoraux CA 19.9, voire ACE et CA 125, ainsi qu'une échographie pour visualiser une obstruction des voies biliaires.

Le bilan d'extension se fait par une IRM avec cholangiographie, et une écho-endoscopie pour les tumeurs extra-hépatiques. Une radiographie thoracique, une TDM cérébrale et une scintigraphie osseuse sont réalisées en cas de signes d'appel.

### **2.7.4. Prise en charge thérapeutique**

#### **2.7.4.1. Chirurgie** [40]

Une hépatectomie précédée d'un drainage biliaire pour diminuer la mortalité et la morbidité, ainsi que d'une embolisation portale pour permettre une hypertrophie du foie restant, pourra être mise en œuvre. C'est le seul traitement curatif.

Les facteurs de mauvais pronostic sont la résection en R1 et l'envahissement ganglionnaire.

#### **2.7.4.2. Radiothérapie** [40]

La radiothérapie peut être utilisée seule, en adjuvant, à 45 à 60 Gy.

#### **2.7.4.3. Chimiothérapie** [40] (Annexe I)

La chimiothérapie peut être utilisée seule chez les patients en relativement bon état général (PS <2).

Pour les formes non métastatiques, les protocoles LV5FU2 simplifié-cisplatine, capécitabine-cisplatine, gemcitabine, GEMOX, XELOX pourront être utilisés.

Pour les formes métastatiques, les protocoles gemcitabine-cisplatine, gemcitabine-capécitabine pourront être mis en œuvre.

#### **2.7.4.4. Chirurgie palliative** [40]

Un drainage biliaire endoscopique et/ou percutané (prothèse plutôt que drain) pourra être mis en place. En cas d'échec, un drainage chirurgical pourra être proposé aux patients avec une bonne espérance de vie ou une tumeur non résécable.

Ce drainage pourra être associé à une cholécystectomie ou à une dérivation biliaire.

#### **2.7.5. Suivi carcinologique** [40]

Après traitement curatif, un examen clinique associé à une échographie hépatique doit être réalisé tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois. Il est complété par une TDM abdominale en fonction de l'échographie, une radiographie pulmonaire annuelle, une scintigraphie osseuse et une TDM cérébrale en cas de signes d'appel.

Après un drainage par endoprothèse, un examen clinique associé à un dosage de la bilirubinémie à J8 et J30 puis éventuellement toutes les 6 à 8 semaines, une échographie en cas de cholestase, une NFS et des tests hépatiques en cas de récurrence ictérique et/ou de signes d'appel infectieux seront réalisés. Une radiographie pulmonaire, une scintigraphie osseuse et une TDM cérébrale seront indiquées en cas de signes d'appel.

Après radio- et/ou chimiothérapie, un examen clinique avec échographie, TDM ou IRM avec cholangiographie sera réalisé tous les 2 mois.

## **2.8. Cancer du pancréas**

### **2.8.1. Epidémiologie** [41] [42]

Les cancers du pancréas ont une incidence de 7 800 nouveaux cas par an [42].

Ils surviennent généralement entre 70 et 80 ans, et plus fréquemment chez les hommes. Les facteurs de risque sont le tabagisme et la prédisposition familiale. Les cancers familiaux par facteurs génétiques représentent 5% des cancers du pancréas. Ils sont associés à des syndromes de cancers du sein et de l'ovaire familiaux (mutation BRCA2), des mélanomes familiaux multiples (CDKN2A/p16), des syndromes de Peutz-Jeghers (STK11/LKB1), des pancréatites chroniques héréditaires (PRSS1), des syndromes de Lynch (MLH1, MSH2, MSH3), des syndromes de Li-Fraumeni (TP53), ou plusieurs cas de cancers pancréatiques dans une même famille.

L'expression clinique est souvent tardive, entraînant un diagnostic à un stade avancé. La survie à 5 ans est dans ce cas de 5%. Les patients ayant pu bénéficier d'une chirurgie puis chimiothérapie ont une survie à 5 ans de 20% [42].

### **2.8.2. Anatomie** [41] [42]

La majorité des cancers du pancréas sont des adénocarcinomes canauxiers du pancréas exocrine.

Les tumeurs peuvent être situées au niveau de la tête (dans 70 à 80% des cas), du corps ou de la queue du pancréas.

### **2.8.3. Diagnostic, bilan initial et classification** [41] [42]

Les tumeurs de la tête du pancréas sont souvent caractérisées par un ictère cholestatique sans fièvre (ictère cutanéomuqueux, décoloration des selles, prurit) d'apparition progressive, avec altération de l'état général, grosse vésicule à la palpation, amaigrissement et douleurs abdominales. Les tumeurs corporeo-caudales ne présentent généralement qu'une douleur à l'hypochondre gauche.

L'examen clinique est complété par une échographie pour visualiser la présence ou non d'une dilatation des voies biliaires, complété par un scanner spiralé avec injection ou une échocardiographie.

Une TDM-TAP avec temps artériel et veineux permet de déterminer les contre-indications à la chirurgie (métastases viscérales ou carcinose péritonéale, envahissement vasculaire, envahissement ganglionnaire à distance, sténose du tronc coeliaque).

Un diagnostic histologique par biopsie sera réalisé si un traitement non chirurgical est envisagé.

Le bilan d'extension se fait par un scanner TAP.

La classification de ces tumeurs se fait selon le TNM AJCC 2009, 7<sup>ème</sup> version :

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive Tis : carcinome in situ T1 : tumeur limitée au pancréas, inférieure ou égale à 2cm dans son plus grand diamètre T2 : tumeur limitée au pancréas, supérieure à 2 cm dans son plus grand diamètre T3 : tumeur s'étendant au-delà du pancréas mais sans envahir le tronc coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure T4 : tumeur étendue au tronc coeliaque ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable)	Nx : renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale N1 : envahissement des ganglions lymphatiques régionaux Remarque : l'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable.	M0 : pas de métastase M1 : présence de métastase(s) à distance

Table 17 : Classification TNM AJCC 2009 (7<sup>ème</sup> édition) des cancers du pancréas.

Cette classification permet de caractériser la tumeur par un stade : 0 (TisN0M0), IA (T1N0M0), IB (T2N0M0), IIA (T3N0M0), III (T4 tous N M0), IV (tous T tous N M1).

## **2.8.4. Prise en charge thérapeutique**

### **2.8.4.1. Chirurgie curative** [41] [42]

La chirurgie est le seul traitement curatif.

Le bilan de résécabilité se fait par un scanner spiralé ou une écho-endoscopie. Le bilan d'extension métastatique doit être négatif. Pour cela, il doit y avoir une absence d'envahissement de l'artère mésentérique supérieure, de l'artère hépatique ou du tronc coeliaque ainsi qu'une absence d'envahissement ganglionnaire à distance documenté (hile hépatique, racine du mésentère, rétropéritonéal ou inter-aorticocave).

La chirurgie peut être une duodéno-pancréatectomie céphalique pour les tumeurs de la tête du pancréas, une spléno-pancréatectomie gauche pour les tumeurs du corps ou de la queue sans

lymphadénectomie étendue (curage du pédicule hépatique, tronc coeliaque, artère mésentérique supérieur et espace rétropéritonéal en regard du bloc duodéno-pancréatique), ou une pancréatectomie totale pour les tumeurs intra-canalaires papillaires et mucineuses diffuses dégénérées. Une reconstruction par anastomose pancréatico-gastrique ou pancréatico-jéjunale est possible.

La résection secondaire est possible pour tumeurs non résécables après régression ou stabilité de la tumeur sous l'effet d'un traitement néoadjuvant, ou pour les tumeurs localement avancées non métastatiques. Cette intervention sera suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

#### **2.8.4.2. Chirurgie palliative [41]**

Les prothèses biliaires ou duodénales peuvent être proposées. En cas d'ictère, une dérivation chirurgicale avec endoprothèse biliaire est mise en place. Si la durée de vie du patient est estimée à plus de 6 mois, une double dérivation chirurgicale avec éventuellement une alcoolisation coeliaque à visée antalgique pourra être mise en œuvre. Si la durée de vie est estimée à moins de 6 mois, un traitement endoscopique des obstructions biliaires ou duodénales par prothèse sera mis en place.

Une gastro-jéjunostomie peut être indiquée en traitement palliatif, afin de diminuer la sténose duodénale. Une anastomose cholédoco-duodénale peut également être réalisée.

#### **2.8.4.3. Chimiothérapie [41] [42] (Annexe I)**

La chimiothérapie peut être utilisée seule.

Pour les tumeurs non métastatiques, le protocole gemcitabine hebdomadaire peut être utilisé.

Pour les tumeurs localement avancées, les protocoles gemcitabine 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4, ou gemcitabine-erlotinib peuvent être mis en place.

Pour les tumeurs métastatiques, les protocoles gemcitabine 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4, gemcitabine-erlotinib, FOLFIRINOX peuvent être utilisés en première ligne, et les protocoles FOLFOX, LV5FU2-cisplatine, GEMOX, XELOX, capécitabine et gemcitabine-cisplatine (pour les formes héréditaires) en deuxième ligne.

La chimiothérapie peut aussi être utilisée en adjuvant avec le protocole gemcitabine (6 cures).

### **2.8.5. Suivi carcinologique** [41] [42]

Après un traitement chirurgical curatif, un examen clinique est réalisé tous les 3 à 6 mois. Une échographie abdominale, une radiographie du thorax ou un scanner TAP, et un bilan biologique (dont CA 19.9, et glycémie à jeun) sont demandés tous les 6 mois ou en fonction des symptômes.

Pour les autres traitements, une échographie abdominale, une radiographie du thorax ou un scanner TAP, et un bilan biologique (dont CA 19.9) sont demandés en fonction des symptômes. Le suivi est principalement clinique.

## **2.9. Tumeurs endocrines digestives**

### **2.9.1. Epidémiologie et Anatomie** [43]

Les tumeurs endocrines peuvent se situer dans tout le tube digestif, y compris le foie et le pancréas.

Il existe des tumeurs fonctionnelles responsables de symptômes liés à une production tumorale de peptides ou d'amines, et des tumeurs non fonctionnelles.

Une prédisposition génétique peut favoriser l'apparition de ce type de tumeur, comme la néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM 1), et plus rarement la maladie de von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de Recklinghausen et la sclérose tubéreuse de Bourneville.

### **2.9.2. Diagnostic, bilan initial et classification** [43]

Ces tumeurs sont souvent associées à des hypercalcémies et des hyperparathyroïdies.

Le diagnostic se fait sur analyse anatomopathologique de la tumeur après biopsie.

Les facteurs de mauvais pronostic sont le caractère peu différencié de la tumeur, le grade élevé (indice de prolifération, indice mitotique) et le stade métastatique.

Le bilan d'extension peut comprendre une TDM abdomino-pelvienne, une écho-endoscopie pour les atteintes gastriques, duodénales, pancréatiques et rectales, une scintigraphie des récepteurs à somatostatine, un TEP-FDG, un TEP-F-Dopa pour les localisations de l'intestin grêle, une IRM cérébrale, une scintigraphie osseuse et une gastroscopie avec biopsie fundique dans les syndromes de Zollinger-Ellison.

Il existe plusieurs classifications des tumeurs endocrines digestives. Nous en retiendrons deux. Tout d'abord, il existe la classification OMS 2010. Elle se base sur l'indice mitotique et l'indice de prolifération (Ki67). Elle comporte :

- les tumeurs neuroendocrines de grade 1,
- les tumeurs neuroendocrines de grade 2 (bien différenciées),
- les tumeurs neuroendocrines de grade 3 (à grandes ou petites cellules, peu différenciées),
- les carcinomes mixtes endocrines-exocrines ou adénoneuroendocrines,
- les lésions pré-néoplasiques.

D'autre part, il y a la classification TNM UICC :

T						N	M		
	Estomac	Intestin grêle	Pancréas	Appendice	Côlon-Rectum	Nx : statut non évaluable N0 : absence de métastase ganglionnaire N1 : présence de métastases ganglionnaires	Mx : statut non évaluable M0 : absence de métastase à distance M1 : présence de métastases à distance		
Tx	Tumeur non évaluable								
T0	Pas de tumeur identifiable								
	T <0,5 mm	NA	Carcinome in situ	NA	NA				
T1	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse, et T ≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse, et T ≤1 cm	T limitée au pancréas, et T ≤2 cm	T ≤2 cm (T1a ≤1 cm, T1b entre 1 et 2 cm)	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a ≤1 cm, T1b entre 1 et 2 cm)				
T2	T envahit musculuse ou sous-séreuse ou T >1 cm	T envahit musculuse ou T >1 cm	T limitée au pancréas et T >2 cm	T envahit le caecum ou T >2-4 cm	T envahit musculuse ou T >2 cm				
T3	T envahit séreuse	T envahit pancréas ou rétropéritoine (duodénum, ampoule), ou envahit sous-séreuse (iléon, jéjunum distal)	T envahit duodénum ou voies biliaires ou T >4 cm	T envahit méso-appendice sur plus de 3 mm et/ou T >2 cm	T envahit sous-séreuse ou graisse péricolique rectale				
T4	T envahit organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit vaisseaux (axe coeliaque, artère mésentérique supérieure), estomac, rate, côlon ou surrénale	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents				

Table 18 : Classification TNM UICC de tumeurs endocrines digestives.

Cette classification permet de donner un stade à la tumeur : I (T1N0M0), II (T2-3N0M0), III (T4N0M0, tous T N1M0), IV (tous T, tous N M1).

### **2.9.3. Prise en charge thérapeutique** [43] (Annexe I)

Pour les tumeurs bien différenciées, la chirurgie peut être employée. Elle peut être complétée par une radiofréquence ou une chimiothérapie néoadjuvante dans les formes métastatiques. Pour les formes métastatiques non résécables, une chimiothérapie peut être mise en place avec l'utilisation des protocoles doxorubicine-streptozocine, 5-fluorouracile-streptozocine, dacarbazine±LV5FU2, témozolomide±capécitabine et FOLFOX en première ligne, sunitinib, évérolimus, GEMOX, XELOX et FOLFIRI en deuxième ligne.

Il existe, d'autre part, des traitements spécifiques avec les analogues de la somatostatine pour les insulinomes, syndromes carcinoïdes, VIPomes et glucogonomes, les interférons alpha pour les syndromes carcinoïdes, et les inhibiteurs de la pompe à protons pour les syndromes de Zollinger-Ellison.

Pour les tumeurs peu différenciées non métastatiques, une chirurgie peut être réalisée. Une chimiothérapie par cisplatine-étoposide peut également être mise en œuvre. Pour les formes métastatiques, une chimiothérapie à base de cisplatine-étoposide, carboplatine-étoposide, irinotécan-cisplatine, XELOX ou FOLFIRI peut être réalisée.

### **2.9.4. Suivi carcinologique** [43]

Pour les tumeurs bien différenciées, une surveillance clinique et des marqueurs biologiques contributifs avec échographie, scanner ou IRM seront réalisés dans les 3 à 6 mois, puis tous les 6 à 12 mois pendant 5 ans, puis tous les 12 à 24 mois. Une scintigraphie des récepteurs à somatostatine sera réalisée à 3 ou 6 mois.

Pour les tumeurs peu différenciées, une surveillance clinique rapprochée est mise en place pendant 1 à 2 mois. Puis la surveillance devient clinique associée à de l'imagerie avec TDM ou IRM tous les 2 mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois.



## **2.10. Tumeurs stromales gastro-intestinales**

### **2.10.1. Epidémiologie** [44]

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) peuvent être issues de syndromes familiaux comme la neurofibromatose de type 1, les formes familiales de tumeurs stromales multiples (exceptionnelles), la triade de Carney (tumeurs stromales gastriques multiples, chondrome pulmonaire et paragangliome extra-surrénalien, très rare), la diade de Stratakis-Carney (tumeurs stromales gastriques multiples et paragangliome extra-surrénalien, très rare).

### **2.10.2. Anatomie** [44]

Les GIST sont des tumeurs du mésenchyme qui se développent majoritairement au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle, et plus rarement au niveau du rectum, du côlon, de l'œsophage ou du méésentère.

Elles dérivent des cellules de Cajal ou d'un de leur précurseur, et présentent un phénotype caractéristique CD117/KIT+ (95%) et DOG-1+ (95%). D'autre part, elles présentent fréquemment des mutations activatrices de gènes codant pour des récepteurs tyrosine kinase.

### **2.10.3. Diagnostic et bilan initial** [44]

Le diagnostic repose sur une analyse histologique après biopsie.

Le bilan d'extension se base sur un scanner spiralé TAP.

## **2.10.4. Prise en charge thérapeutique**

### **2.10.4.1. Surveillance** [44]

La simple surveillance peut être proposée pour les GIST de l'estomac de moins de 2 cm.

La surveillance se fait par écho-endoscopie à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans.

### **2.10.4.2. Chirurgie** [44]

La chirurgie doit se faire en monobloc.

Les métastases hépatiques peuvent être traitées par chirurgie ou par radiofréquence.

### 2.10.4.3. Chimiothérapie [44] (Annexe I)

L'imatinib peut être utilisé en traitement néoadjuvant permettant de réduire la taille de la tumeur afin de faciliter la chirurgie et de la rendre moins mutilante, ou en adjuvant lorsqu'il y a un haut risque de récurrence, ou en traitement des formes métastatiques.

Le sunitinib peut être utilisé en seconde ligne pour les formes métastatiques ou non résectables.

### 2.10.4.4. Radiothérapie [44]

La radiothérapie est indiquée uniquement dans les traitements symptomatiques des douleurs et des hémorragies.

### 2.10.5. Suivi carcinologique [44]

La classification de NIH permet de déterminer le niveau de risque de récurrence de la GIST :

<b>Risque relatif</b>	<b>Diamètre maximal</b>	<b>Index mitotique</b>
Très faible risque	< 2 cm	< 5
Faible risque	2-5 cm	< 5
Risque intermédiaire	< 5 cm 5-10 cm	6-10 < 5
Risque élevé	> 5 cm > 10 cm  Quelle que soit la taille	> 5 Quel que soit l'index mitotique > 10

Table 19 : Estimation du risque de récurrence des GIST localisées résectées, NIH.

A partir de là, nous pouvons recommander pour les GIST à faible de risque de récurrence, un examen clinique et un scanner spiralé abdomino-pelvien à 6 mois, puis annuels jusqu'à 5 ans. Pour les formes à risque intermédiaire de récurrence, un examen clinique et un scanner spiralé abdomino-pelvien à 3 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels sont recommandés. Enfin, pour les formes à haut risque de récurrence, un examen clinique et un scanner spiralé abdomino-pelvien tous les 3 à 4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuels, seront réalisés.

# TOXICITÉS DES CHIMIOTHÉRAPIES UTILISÉES DANS LES CANCERS DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES ET DIGESTIFS : DESCRIPTION, PRISE EN CHARGE ET FACTEURS A PRENDRE EN COMPTE DANS LEUR APPARITION

## 1. Les toxicités des chimiothérapies

### 1.1. Généralités [45]

Les toxicités des chimiothérapies peuvent être un facteur limitant au bon déroulement de la prise en charge du patient, entraînant en plus une détérioration de la qualité de vie du patient. C'est pour cela qu'il est important d'éduquer le patient sur la gestion de ces effets indésirables, et de lui faire bénéficier de prémédications et de soins de support préventifs et curatifs adaptés.

### 1.2. Toxicités hématologiques [46]

La plupart des chimiothérapies cytotoxiques entraînent une toxicité hématologique. Certaines thérapies ciblées peuvent également entraîner ce type de toxicité.

#### 1.2.1. Leucopénie [47]

La leucopénie est définie comme une diminution des leucocytes ou globules blancs.

Cette leucopénie peut être gradée selon les critères de toxicités NCI-CTC :

<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
Limite normale inférieure (4000/mm <sup>3</sup> ) à 3000/mm <sup>3</sup>	2000 à 3000/mm <sup>3</sup>	1000 à 2000/mm <sup>3</sup>	Inférieure à 1000/mm <sup>3</sup>

Table 20 : Grades des leucopénies selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Elle est généralement due à une neutropénie ou à une lymphopénie. La baisse des autres leucocytes (monocytopénie, éosinopénie, basopénie) n'entraîne pas de leucopénie, et a peu d'impact clinique, mise à part la monocytopénie.

#### 1.2.2. Neutropénie [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55]

La neutropénie est définie comme un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm<sup>3</sup>.

La neutropénie fébrile est, quant à elle, définie comme un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm<sup>3</sup>, associé à une température corporelle supérieure à 38,3°C une seule fois ou supérieure à 38°C deux fois à au moins une heure d'intervalle.

La neutropénie peut être gradée selon les critères de toxicité NCI-CTC :

<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
Limite normale inférieure (2000/mm <sup>3</sup> ) à 1500/mm <sup>3</sup>	1000 à 1500/mm <sup>3</sup>	500 à 1000/mm <sup>3</sup>	Inférieure à 500/mm <sup>3</sup>

Table 21 : Grades des neutropénies selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

La neutropénie a pour conséquences une augmentation du risque d'infection et plus particulièrement d'infection bactérienne (favorisé par les neutropénies de plus de 8 jours ou en-dessous de 200 PNN/mm<sup>3</sup>), un risque de report de cure et/ou de réduction des doses de chimiothérapie, et un impact sur la qualité de vie.

Les facteurs de risque d'apparition d'une neutropénie sont l'âge (plus de 65 ans), le stade avancé de la maladie, la survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénie fébrile, l'absence d'utilisation d'antibioprophylaxie, le Performance Status (PS) dégradé, une irradiation préalable à large champ, une administration combinée de radiochimiothérapie concomitante, une cytopénie par envahissement médullaire tumoral, un mauvais état nutritionnel, la présence d'une infection latente ou active et le type de protocole de chimiothérapie utilisé.

Selon les facteurs de risque, un traitement préventif par G-CSF pourra être proposé. Un arbre décisionnel a été réalisé par l'EORTC, prenant en compte les facteurs de risque, nécessitant une réévaluation à chaque cycle de chimiothérapie.

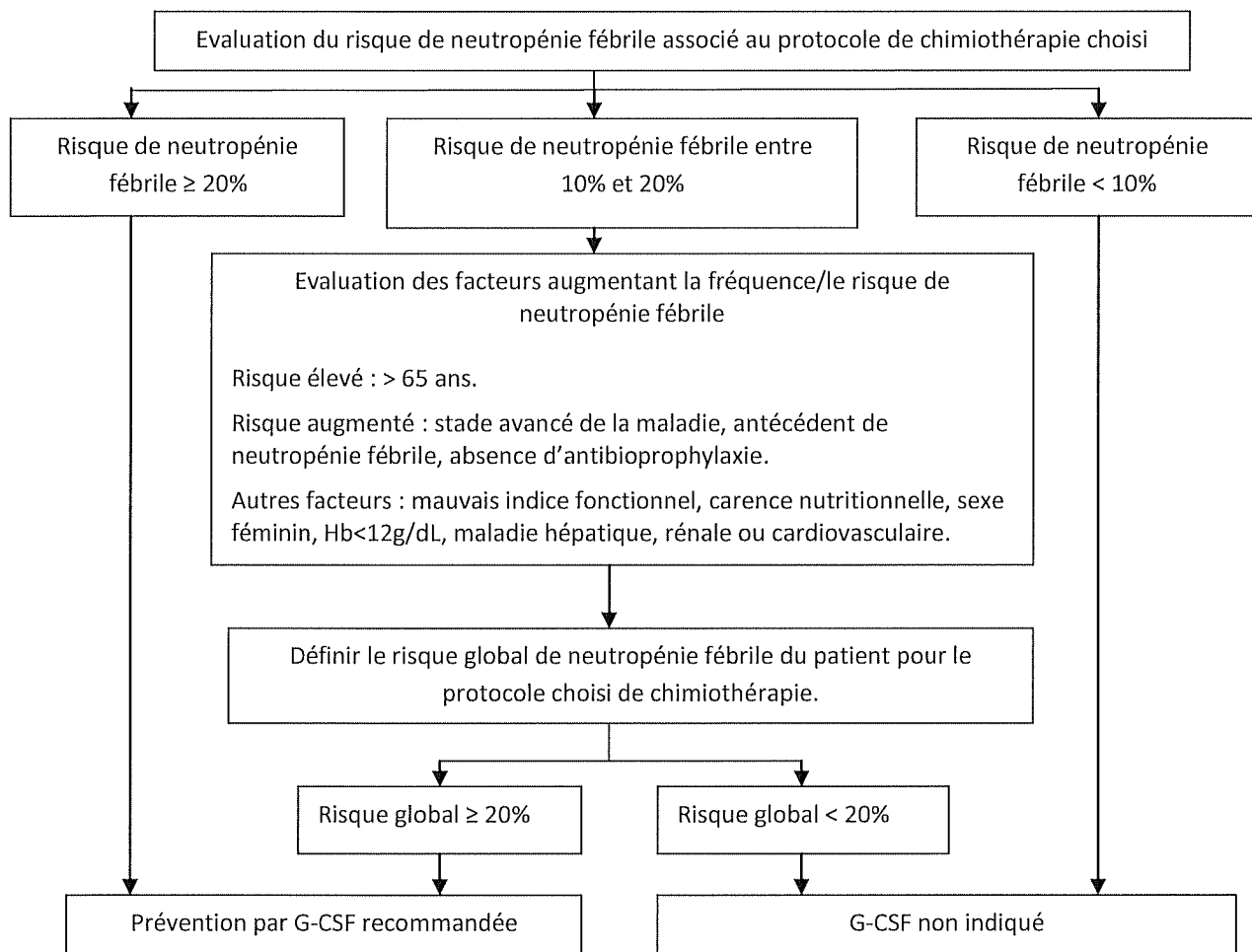


Figure 4 : Arbre décisionnel d'indication des G-CSF dans les neutropénies (EORTC).

Les protocoles de chimiothérapies doivent donc être classés par niveau de risque de neutropénie :

Risque > 20%	Risque de 10 à 20%	Risque < 10%
Carboplatine AUC6-Paclitaxel (poumon)	BEP (germinale)	CAV (poumon)
DCF (estomac)	Docétaxel (poumon)	CMF (sein)
Docétaxel-Carboplatine (poumon)	ECF (estomac, oesophage)	Docétaxel-Cisplatine (poumon)
Docétaxel-Trastuzumab (sein)	ECX (estomac)	FEC (sein)
FOLFIRINOX (pancréas)	EOF (estomac)	FOLFOX (colorectal)
LV5FU2-cisplatine (estomac)	EOX (estomac)	Gemcitabine-Cisplatine (poumon)
MVAC (vessie)	FOLFIRI (colorectal)	Irinotécan (colorectal)
Paclitaxel (ovaire)	Gemcitabine-Irinotécan (pancreas)	Paclitaxel-Carboplatine (poumon, ovaire)
Paclitaxel-Cisplatine (utérus)	LV5FU2 (colorectal)	Vinorelbine-Cisplatine (poumon)
Topotécan (poumon)	Topotécan (ovaire)	
TPF (ORL)		

Table 22 : Niveaux de risque de neutropénie des protocoles de chimiothérapie. [48] [50]

Les G-CSF peuvent être utilisés en prophylaxie secondaire, après un premier épisode de neutropénie fébrile. Cette prise en charge permet de conserver une dose-intensité correcte

dans l'utilisation de la chimiothérapie.

La conduite à tenir devant une neutropénie fébrile, est tout d'abord d'identifier le germe en cause par réalisation d'hémocultures sur voie veineuse périphérique et voie centrale, et de rechercher un foyer infectieux par un examen clinique (buccal, digestif, pulmonaire, péritonéal, cutané), une radiographie du thorax, un ECBU et d'autres prélèvements en fonction des points d'appel clinique. Ces examens ne doivent pas retarder la prise en charge thérapeutique.

Une évaluation de la tolérance hémodynamique, de la température corporelle, une NFS, une créatininémie, un bilan hépatique et une CRP seront réalisés.

Une antibiothérapie à large spectre doit être débutée en urgence, en tenant compte des antécédents bactériologiques du patient, de l'épidémiologie bactérienne du service et d'une éventuelle allergie. Une prise en charge symptomatique (remplissage vasculaire, réhydratation, etc) peut également être nécessaire.

Un traitement curatif des neutropénies fébriles par G-CSF peut être envisagé uniquement chez les patients ne répondant pas à un traitement antibiotique bien conduit et développant des infections engageant le pronostic vital.

Les facteurs de mauvais pronostic sont la présence d'un foyer infectieux patent, la présentation initiale avec des signes de choc, la nature du germe (*Pseudomonas aeruginosa*), le statut de la maladie sous-jacente, le retard ou l'inadéquation du traitement initial, la durée et la profondeur de la neutropénie.

Les patients à faible risque de complications peuvent être identifiés par le score de MASCC. Les patients ayant un score supérieur à 21 sont considérés à faible risque de complication. La prise en charge commencera en milieu hospitalier mais pourra être poursuivie en ambulatoire.

	Points
Retentissement clinique absent ou minime	5
Retentissement clinique modéré	3
Absence d'hypotension	5
Absence de BPCO	4
Tumeur solide	4
Hémopathie sans antécédent d'infection fongique	4
Absence de déshydratation	3
Patient ambulatoire au diagnostic de neutropénie fébrile	3
< 60 ans	2

Table 23 : Score de MASCC d'identification des patients en neutropénie fébrile à faible risque de complication.

Les G-CSF sont le filgrastim, le pegfilgrastim et le lenograstim. Ils sont administrés en sous-cutané, au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie (en général 3 à 7 jours après) et à poursuivre jusqu'à ce que la date du nadir soit passée et que le taux des PNN soit normalisé (en 10 à 14 jours en général).

### 1.2.3. Lymphopénie [47] [49]

La lymphopénie est définie comme une diminution des lymphocytes.

Elle peut être gradée selon les critères de toxicités NCI-CTC :

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Limite normale inférieure (1500/mm <sup>3</sup> ) à 800/mm <sup>3</sup>	500 à 800/mm <sup>3</sup>	200 à 500/mm <sup>3</sup>	Inférieure à 200/mm <sup>3</sup>

Table 24 : Grades des lymphopénies selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Elle a pour conséquence une augmentation du risque d'infection virale.

### 1.2.4. Thrombopénie [47] [48]

La thrombopénie est définie comme une diminution du nombre de plaquettes. Elle doit être confirmée par un examen sur lame pour exclure une fausse thrombopénie par agrégats.

Il existe différents grades de thrombopénie :

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Limite normale inférieure (150 000/mm <sup>3</sup> ) à 75 000/mm <sup>3</sup>	50 000 à 75 000/mm <sup>3</sup>	25 000 à 50 000/mm <sup>3</sup>	Inférieure à 25 000/mm <sup>3</sup>

Table 25 : Grades des thrombopénies selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

La thrombopénie peut avoir des conséquences hémorragiques. Les signes cliniques sont un purpura, des pétéchies, des bulles endobuccales, des hématomes ou une épistaxis. Les facteurs de risque hémorragique comme une thrombopathie, un traitement anticoagulant, des anomalies des facteurs de coagulation, doivent être pris en compte.

La thrombopénie centrale peut être traitée par transfusion de concentrés plaquettaires d'aphérèse déleucocytés, 0,5 à 0,7 x10<sup>11</sup> par 7 à 10 kg de poids. Les indications sont un taux de plaquettes inférieur à 10 000/mm<sup>3</sup>, ou inférieur à 20 000/mm<sup>3</sup> avec fièvre (≥38,5°C), mucite de grade 2 ou plus, lésion hémorragique ou hypertension artérielle, ou inférieur à 50 000/mm<sup>3</sup> avec traitement anticoagulant à dose hypocoagulante, coagulopathie, geste invasif, tumeur cérébrale ou hémorragie sévère constituée.

### 1.2.5. Anémie [3] [47] [48] [55] [56] [57]

L'anémie est une diminution de la quantité d'hémoglobine dans le sang. Elle se traduit par une pâleur de la peau et des muqueuses, un essoufflement, une tachycardie, une fatigue, une froideur des extrémités, des étourdissements, des vertiges et des maux de tête.

Les taux normaux d'hémoglobine sont de 12g/L chez la femme et de 13g/L chez l'homme.

Les grades de l'anémie sont :

<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>	<b>Grade 5</b>
Limite normale inférieure à 10g/L	8 à 10 g/L	6,5 à 8 g/L	Inférieure à 6,5g/L	Décès

Table 26 : Grades des anémies selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Les étiologies de l'anémie peuvent être nombreuses : insuffisance médullaire (infiltration de la moelle osseuse par la tumeur, anémie de la maladie chronique), inflammation (diminution de la survie des hématies, diminution de l'utilisation du fer), causes périphériques (hémorragie, hémolyse, insuffisance rénale, déficit nutritionnel), traitement (chimiothérapie, radiothérapie). Il est important de connaître la cause pour pouvoir la traiter. Pour cela, il faut faire un bilan biologique comprenant une NFS, le fer sérique, le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritinémie. Selon les résultats, nous pouvons déterminer le type d'anémie : par carence martiale, inflammatoire ou mixte.

	Anémie par carence martiale	Anémie inflammatoire	Anémie inflammatoire + carence martiale fonctionnelle
Fer sérique	Normal ou augmenté	Normal ou diminué	Normal ou diminué
Transferrine	Augmentée	Diminuée	Normale ou diminuée
CS Transferrine	Diminué	Normal ou diminué	Normal ou diminué
Ferritine	Diminuée	Diminuée	Diminuée

Table 27 : Diagnostic biologique des anémies.

Ces résultats pourront être complétés par les réticulocytes (hémorragie) et un test de Coombs (hémolyse) selon l'étiologie suspectée.

Pour les anémies de grade 1, seule une correction des carences peut être mise en place (fer, folates, vitamines B12). Les carences en fer peuvent être traitées par fer en IV à raison de 100 mg par semaine pendant 6 semaines puis toutes les 2 semaines pendant 6 semaines supplémentaires, l'objectif étant une ferritine supérieure à 100 µg/L et un coefficient de saturation de la ferritine supérieur à 20%.



Pour les anémies de grade 2, les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) peuvent être utilisés. Ils induisent l'érythropoïèse en stimulant la division et la différenciation des progéniteurs érythroïdes médullaires et la libération des réticulocytes dans le sang circulant où ils deviendront des érythrocytes matures. Ils permettent d'augmenter le taux d'hémoglobine, diminuant ainsi les besoins transfusionnels et permettant une amélioration de la qualité de vie par une diminution de la fatigue. Il y a quatre molécules d'érythropoïétine humaine recombinante sur le marché français : darbepoétine  $\alpha$  (2,25  $\mu\text{g/kg/semaine}$  ou 500  $\mu\text{g/kg/3 semaines}$ ), époétine  $\alpha$ , époétine  $\beta$  et époétine zéta (150  $\mu\text{g/kg x3/semaine}$  ou 450  $\mu\text{g/kg/semaine}$ ). A quatre semaines de traitement, si l'hémoglobine a augmenté de plus de 1 g/L, on poursuit à la même dose ou on diminue la dose de 25 à 50%, si elle augmente de moins de 1 g/L, on double la dose. Si à 8 ou 9 semaines de traitement, l'hémoglobine n'a pas augmenté de plus de 1 g/L, le traitement par ASE doit être arrêté.

L'utilisation des ASE dans les pathologies tumorales reste controversée. En effet, même si les ASE améliorent la qualité de vie des patients, aucune étude ne démontre leur bénéfice en terme de survie ; certaines études tendraient même à dire qu'ils seraient néfaste du fait de leurs actions anti-apoptotique, pro-angiogénique et thrombogène.

Les anémies de grade 3 peuvent être traitées par transfusion de culots de globules rouges. La transfusion peut être utilisée à un taux d'hémoglobine supérieur à 8 g/L, si le patient présente des facteurs de gravité comme un âge de plus de 65 ans, une pathologie coronarienne ou une localisation bronchopulmonaire. Un des effets secondaires de la transfusion de culots de globules rouges est la surcharge en fer. Elle peut être traitée par des chélateurs du fer (deferroxamine, deferasirox).

### **1.3. Toxicités digestives**

#### **1.3.1. Mucite** [46] [48] [49] [58] [59]

La mucite est définie comme une inflammation de la muqueuse buccale de gravité variable. Elle peut avoir des conséquences locales (surinfections, douleurs) ou générales (accentue la dénutrition et la déshydratation).

Elle est due à une toxicité directe de la chimiothérapie (diminution du renouvellement cellulaire, diminution du flux salivaire) et indirecte (neutropénie entraînant une modification de l'écosystème buccal et des infections).

Il existe 4 grades :

<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
Erythème ou pâleur, lésions aphtoïdes, indolores.	Ulcérations douloureuses, œdème, alimentation solide possible.	Lésions multiples, alimentation liquide possible.	Ulcérations sévères, alimentation impossible.

Table 28 : Grades des mucites selon l'OMS.

Des mesures préventives doivent être données au patient et mises en place comme une bonne hygiène buccale (brossage régulier des dents avec une brosse à dents souple, bains de bouche), une stimulation salivaire (boisson pétillante non sucrée, jus de fruit frais).

Les traitements des mucites comprennent l'utilisation de bains de bouche, qui sont nombreux. Nous citerons le bicarbonate de sodium à 1,4% utilisé en traitement préventif et curatif des mucites de grade 1, l'acide acétylsalicylique dilué dans l'eau ou l'association bicarbonate de sodium à 1,4% et anesthésiant type lidocaïne pour les bouches douloureuses, les corticoïdes type méthylprednisolone dilués dans du bicarbonate de sodium 1,4% pour les bouches inflammatoires, les bains de bouche d'antifongique (amphotéricine B, mycostatine, fluconazole) à utilisés uniquement en cas d'infection fongique.

Pour les mucites avec infections fongiques, il existe aussi des comprimés muco-adhésif de miconazole.

Les bouches sèches peuvent être traitées par anétholtrithione (SULFARLEM S®) ou pilocarpine (SALAGEN®).

Les douleurs dues à la mucite peuvent être traitées par des opioïdes dont le fentanyl voie transdermique ou une PCA de morphine.

Nous noterons qu'en cas de radiothérapie des VADS, la confection d'une gouttière en résine thermoformée est nécessaire. L'application quotidienne de gel fluoré afin de prévenir la déminéralisation post-radique des dents en raison d'une hyposialie et de l'acidité de la salive restante, doit être réalisée.

### 1.3.2. Nausées, vomissements [46] [47] [48] [49] [60] [61] [62] [63] [64] [65]

[66]

La nausée est une sensation d'écœurement ou l'envie impérieuse de vomir. Elle peut être gradée de la manière suivante :

Grade 1	Grade 2	Grade 3
Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisant, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation

Table 29 : Grades des nausées selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Les vomissements sont décrits comme un acte réflexe de rejet du contenu de l'estomac par la bouche. Les grades sont les suivants :

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
1 à 2 épisodes espacés de 5 minutes en 24 heures	3 à 5 épisodes espacés de 5 minutes en 24 heures	plus de 6 épisodes espacés de 5 minutes en 24 heures, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Table 30 : Grades des vomissements selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

La physiopathologie des nausées et vomissements est complexe, mais les mécanismes neurochimiques en cause sont de mieux en mieux décrits. Les nausées-vomissements sont des actes réflexes de l'organisme pour se protéger contre les substances toxiques. L'action de vomir provient du déclenchement d'un réflexe coordonné par le centre du vomissement situé dans le système nerveux central, localisé dans la formation réticulée latérale de la moelle épinière. Ce centre peut être stimulé par des influx nerveux provenant de différentes sources comme l'appareil vestibulaire (acétylcholine, histamine), la zone chimioréceptive réflexogène (dopamine, sérotonine, substance P), les fibres nerveuses afférentes du nerf vague (sérotonine, substance P) et le cortex cérébral (pensées, anxiété, odeur).

Plusieurs des neurotransmetteurs du tube digestif et du système nerveux central sont impliqués dans les nausées-vomissements chimio-induits (NVCi).

Les chimiothérapies, par des mécanismes muqueux directs et d'origines sanguines, vont stimuler la libération de médiateurs par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle supérieur qui se lient à leurs récepteurs respectifs sur les terminaisons vagales à proximité.

Ceci entraîne un stimulus afférent qui se termine dans le tronc cérébral dorsal. Les chimiothérapies peuvent également stimuler directement les neurones de la zone chimioréceptive réflexogène, située dans l'area postrema. Par ces voies de stimulation, la chimiothérapie va activer le centre du vomissement.

Les NVCI sont fonction du type d'anticancéreux, de sa dose, de sa posologie et du sujet.

Afin de prévenir cet effet indésirable, le niveau émétisant de la chimiothérapie doit être déterminé. Pour cela, il faut déterminer le niveau émétisant de chaque molécule utilisée, et retenir le niveau le plus élevé.

Hautement (>90%)	Moyennement (30-90%)	Faiblement (10-30%)	Très faiblement (<10%)
<b>IV</b>			
Carmustine, cisplatine, cyclophosphamide >1,5g/m <sup>2</sup> , dacarbazine, dactinomycine, holoxan haute dose, méthotrexate haute dose, streptozocine, melphalan haute dose, trabectedine.	Irinotécan, carboplatine, cyclophosphamide <1,5g/m <sup>2</sup> , cytarabine >1g/m <sup>2</sup> , daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, holoxan, idarubicine, ifosfamide, methotrexate, oxaliplatine, azacitidine, bendamustine, clofarabine, alemtuzumab, amsacrine, busulfan, pentostatine, raltitrexed, trioxyde d'arsenic.	Pemetrexed, cetuximab, cytarabine <1g/m <sup>2</sup> , docétaxel, étoposide, 5-fluorouracile, gemcitabine, trastuzumab, topotécan, mitomycine C, mitoxantrone, muphoran, paclitaxel, doxorubicine liposomale pégylée, thiotépa, vindésine, brentuximab vedotin.	Bevacizumab, bléomycine, fludarabine, vinorelbine, rituximab, panitumumab, vinblastine, vincristine, asparaginase, cladribine, gemtuzumab, temsirolimus, vinflunine, bortezomib, ipilimumab, ofatumumab.
<b>Per os</b>			
Procarbazine.	Cyclophosphamide, temozolomide, vinorelbine, imatinib, étoposide, idarubicine, crizotinib.	Capécitabine, fludarabine, lapatinib, lenalidomide, thalidomide.	Chlorambucil, hydroxyurée, 6-thioguanine, methotrexate, gefitinib, erlotinib, sorafenib, sunitinib, melphalan, axitinib, regorafénib, vemurafenib, everolimus, vandetanib, vorinostat.

Table 31 : Niveaux émétisants des chimiothérapies. [48] [64] [63] [62] [65]

Les facteurs de risque individuels doivent aussi être pris en compte dans la prévention des NVCI. Ces facteurs sont le sexe féminin, l'âge inférieur à 55 ans, la notion de chimiothérapie antérieure, l'anxiété, le mal des transports, les antécédents de vomissements gravidiques, le mauvais contrôle à la phase aiguë pour les vomissements retardés lors d'une précédente chimiothérapie. Les facteurs protecteurs sont l'âge de plus de 65 ans et l'éthylisme. Il y aussi des facteurs favorisant les nausées-vomissements comme les opioïdes, la radiothérapie, les infections (candidose pharyngée et œsophagienne), l'hypercalcémie, la décompensation diabétique, l'insuffisance surrénalienne, la stase gastrique, l'occlusion, les métastases

cérébrales, les douleurs sévères, la constipation, l'anxiété, qui ne doivent pas être négligés.

Il existe 3 types de NVCI.

Tout d'abord, les NVCI anticipés qui apparaissent la veille ou le matin de la chimiothérapie. Le mécanisme est un réflexe conditionné pavlovien, qui associe une expérience de stimuli sensoriels (gustatifs, olfactifs, visuels) à la sensation nauséuse. Elles sont très difficiles à contrôler, mais peuvent être prévenues par des anxiolytiques type alprazolam, pris la veille au soir.

D'autre part, il y a les NVCI précoces qui apparaissent dans les 24 heures suivants la chimiothérapie. Le cytotoxique entraîne une sécrétion de sérotonine, qui va se fixer sur les récepteurs 5HT3 du nerf vague, stimulant ainsi le centre du vomissement. Les agonistes des 5HT3, sétrons, présentent donc un intérêt dans ce type de NVCI.

Enfin, il y a les NVCI tardifs qui apparaissent plus de 24 heures après la chimiothérapie, et ce jusqu'à une ou deux semaines après. Le cytotoxique le plus connu pour entraîner ce type de NVCI est le cisplatine. Le mécanisme d'action est mal connu. Cet effet indésirable est souvent négligé du fait de la survenue généralement en ambulatoire.

Une prophylaxie primaire des NVCI doit être mise en place pour tous les protocoles de chimiothérapie le nécessitant. Une prophylaxie secondaire pourra être mise en œuvre si la prophylaxie primaire n'a pas été suffisante. Dans tous les cas, un traitement de secours devra être mis à disposition du patient en cas de NVCI malgré une prophylaxie bien conduite.

Il y a plusieurs schémas de prise en charge des NVCI, en fonction du niveau émétisant du protocole de chimiothérapie utilisé et des facteurs de risques du patient.

Niveau émétisant du protocole de chimiothérapie	Prophylaxie primaire	Prophylaxie secondaire
Hautement émétisant	Phase aiguë : aprépitant, corticoïde, sétron	Phase aiguë : aprépitant, corticoïde, sétron + benzodiazépine 1h avant la chimiothérapie ou anti-D2 (métoclopramide 60 mg ou alizapride 600 mg) pendant la chimiothérapie
	Phase retardée : aprépitant J2J3 + corticoïde J2J3	Phase retardée : aprépitant J2J3 + corticoïde J2 à J4 + anti-D2 + benzodiazépine matin et soir J2 à J4
Moyennement émétisant	Phase aiguë : Aprépitant, corticoïde, sétron	Phase aiguë : aprépitant, corticoïde, sétron + benzodiazépine 1h avant la chimiothérapie ou anti-D2 (métoclopramide 60 mg ou alizapride 600 mg) pendant la chimiothérapie
	Phase retardée : aprépitant J2J3	Phase retardée : aprépitant J2J3 + corticoïde J2J3
Faiblement émétisant	Phase aiguë : corticoïde seul ou anti-D2	Phase aiguë : corticoïde + sétron ou corticoïde + anti-D2 (métoclopramide 30 mg )
	Phase retardée : rien	
Très faiblement émétisant	Phase aiguë : rien	Phase aiguë : anti-D2
	Phase retardée : rien	

Table 32 : Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits selon le niveau émétisant des protocoles de chimiothérapie.

Nous noterons que si la chimiothérapie est réalisée sur plusieurs jours, chaque jour est considéré comme un J1.

Il existe cependant des exceptions, comme par exemple pour les chimiothérapies en continu (voie orale), pour lesquelles les NVCI peuvent être prévenus par la prise de métoclopramide 10 mg une heure avant la chimiothérapie. En cas d'échec, un sétron sera administré quotidiennement.

Plusieurs classes médicamenteuses entrent dans la prise en charge des NVCI.

Tout d'abord, les sétrons ou antagonistes des récepteurs 5HT<sub>3</sub>, sont représentés par l'ondansétron (le plus utilisé), le granisétron, le tropisétron, le dolasétron et le palonosétron (nouveau sétron dont l'action serait prolongée dans le temps par rapport aux autres sétrons). Ils agissent en empêchant la sérotonine libérée par les cellules entérochromaffines de la muqueuse intestinale de stimuler la zone chimioréceptive réflexogène. Leurs principaux effets indésirables sont les céphalées et la constipation. Les formes injectables sont administrées 15 à 30 minutes avant la chimiothérapie, et les formes orales 1 heure avant. La posologie de l'ondansétron est généralement de 8 mg.

L'aprépitant est un anti-NK1 (neurokinine). Il agit au niveau cérébral en bloquant de manière sélective les récepteurs NK1 de la substance P, qui joue un rôle dans les NVCI. Ces

récepteurs sont présents sur les fibres afférentes du nerf vague dans le tractus gastro-intestinal, ainsi qu'au niveau du noyau solitaire du système nerveux central. La première dose doit être de 125 mg et les suivantes de 80 mg. Les effets secondaires les plus rencontrés sont l'asthénie, les sensations vertigineuses et le hoquet. Il faut être prudent lors de la prescription de ce médicament car il possède de nombreuses interactions médicamenteuses par son action inhibitrice du cytochrome CYP3A4, enzyme de métabolisation de nombreux médicaments.

Les corticoïdes ont un mécanisme d'action anti-émétique méconnu. Ils agiraient probablement par limitation de l'inflammation et de la production de prostaglandines au niveau du système nerveux central. Ils potentialisent ainsi l'effet des anti-émétiques. La dexaméthasone est retenue comme le corticoïde de référence, mais il existe une équivalence de dose entre les différents corticoïdes (0,75 mg de dexaméthasone correspond à 4 mg de méthylprednisolone, 5 mg de prednisone ou prednisolone, 20 mg d'hydrocortisone et 25 mg de cortisone). Leurs effets indésirables à prendre en compte sont l'hyperglycémie, l'anxiété, les bouffées vasomotrices de la face et les insomnies.

Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 (anti-D2) sont représentés par l'alizapride, la métoclopramine et la dompéridone. Ils sont généralement utilisés en traitement de secours ou en prophylaxie secondaire. Les effets indésirables tels que la somnolence et les syndromes extrapyramidaux pour la métoclopramine doivent être pris en compte.

Les benzodiazépines, comme l'alprazolam, peuvent être utilisées dans les NVCI anticipées. Ils ont pour effets indésirables la sédation, l'hypotension, l'incontinence urinaire et la désinhibition.

L'olanzapine semble être efficace dans les NVCI retardées pour les protocoles hautement émétisants, à la posologie de 10 mg par jour pendant 3 jours.

Il existe d'autres traitements non médicamenteux comme l'acupuncture, la relaxation, etc.

Certains conseils diététiques doivent être donnés au patient afin de minorer les nausées-vomissements et de faciliter l'alimentation. Les repas doivent être fractionnés et ingérés lentement en mastiquant bien. Il faut privilégier les liquides froids, et éviter les aliments gras, sucrés, frits. Après le repas, il faut se reposer en position assise. Une bonne hydratation est également préconisée.

Les NVCI ont pour conséquences une détérioration de la qualité de vie, une dénutrition, une déshydratation, une augmentation du risque de mucite, et une aggravation de

l'immunodépression.

### 1.3.3. Diarrhées [45] [46] [47] [67] [68]

Les diarrhées sont définies comme la survenue fréquente de selles liquides.

Il existe différents niveau :

<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>	<b>Grade 5</b>
Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles (ou légère augmentation des volumes des stomies) par jour par rapport à l'état initial.	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles (ou augmentation modérée des volumes des stomies) par jour par rapport à l'état initial.	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles (ou augmentation sévère des volumes des stomies) par jour par rapport à l'état initial, incontinence, hospitalisation requise, interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès.

Table 33 : Grades des diarrhées selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Les diarrhées peuvent être précoces (dans les 24 heures suivant la chimiothérapie) ou retardées.

L'irinécan peut provoquer deux types de diarrhées : aiguës ou tardives. Les diarrhées aiguës surviennent dans les 24 heures. Elles entrent dans le cadre d'un syndrome cholinergique (diarrhées, hypersudation, crampes abdominales, larmolements, myosis et salivation) dont la prévention repose sur l'administration d'atropine 15 minutes avant la chimiothérapie. Les diarrhées tardives apparaissent entre le 3<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> jour. Elles nécessitent une surveillance rapprochée voire une hospitalisation en cas de fièvre ou d'une durée de plus de 48 heures. Leur prise en charge se fait par l'administration de lopéramide à forte dose, une réhydratation et une correction des troubles hydro-électrolytiques.

Lors de l'apparition de diarrhées, il faut s'assurer que la cause est bien la chimiothérapie. En effet, il existe d'autres étiologies comme la radiothérapie abdomino-pelvienne, les diarrhées dues aux laxatifs, les diarrhées sur fécalome et l'entérocolite (apparaissant fréquemment en situation neutropénique). En cas d'apparition d'un syndrome fébrile, il faudra vérifier si le patient est en aplasie, et le mettre sous traitement antibiotique couvrant les bacilles Gram négatif et les anaérobies.

Le traitement de la diarrhée se fait par le lopéramide, à raison de 2 gélules à la première selle



liquide puis 1 gélule à chaque selle diarrhéique, avec un maximum de 8 gélules par jour. D'autres traitements peuvent être mis en place comme les antisécrétoires (somatostatine, octréotide, racécadotril) et les adsorbants (psyllium, charbon activé, kaolin).

Des mesures diététiques doivent être données au patient : préconiser la consommation d'aliments pauvres en fibres (bananes, riz, compotes, pâtes, pommes vapeur, gelée de coing, carottes) et éviter la consommation d'épices, de caféine, de jus de fruit et de laitage. Une bonne hydratation est recommandée.

Les diarrhées peuvent avoir pour conséquence une déshydratation qui peut être sévère et source de mortalité.

### 1.3.4. **Constipation** [47] [67] [69] [70]

La constipation est une évacuation irrégulière et peu fréquente des matières fécales. Elle se décline en plusieurs grades.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Symptômes occasionnels ou intermittents, recours occasionnels à des émoullients fécaux, laxatifs, adaptations diététiques ou lavements.	Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou lavements, interfère avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle, interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgences.	Décès.

Table 34 : Grades des constipations selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

La constipation est particulièrement redoutée lors de l'utilisation des alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinorelbine, vindésine, etc).

Les traitements par sétrons et opioïdes peuvent majorer cette constipation. La compression du système digestif ou du système nerveux par la tumeur, la carcinose péritonéale et les situations de fin de vie sont aussi des facteurs d'aggravation.

Le traitement préventif se fait par l'utilisation de laxatifs osmotiques (lactulose, macrogol, sorbitol, etc) et une surveillance du transit. Les conseils diététiques sont une alimentation riche en fibres (fruits, légumes frais, compotes de pruneaux) et une bonne hydratation (2 litres d'eau par jour). L'exercice physique est conseillé.

Le traitement curatif est le lavement évacuateur, l'utilisation de laxatifs osmotiques ou

lubrifiants (paraffine), la réhydratation et le massage de l'abdomen. Une hospitalisation est parfois nécessaire.

### **1.3.5. Les autres toxicités digestives** [46] [69]

De nombreuses autres toxicités digestives, bien que plus rares, peuvent apparaître sous chimiothérapies.

Des ulcérations digestives peuvent apparaître tout le long du tube digestif. Les ulcérations hautes sont favorisées par le reflux gastro-œsophagien. Elles sont traitées par des anti-histaminiques H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons.

Certaines thérapies ciblées, comme le bévacizumab, peuvent entraîner des douleurs abdominales, des fistules digestives, des perforations gastro-intestinales voire plus rarement des hémorragies digestives. Une surveillance de l'apparition de ces effets secondaires devra être mise en œuvre tout au long du traitement. Ils apparaissent souvent de manière précoce (dans les trois premiers mois de traitement).

Les chimiothérapies peuvent aussi provoquer des ictères, des cholangites, des cholécystites et des hépatotoxicités. Un suivi du bilan hépatique doit être réalisé régulièrement.

## **1.4. Toxicités dermatologiques**

### **1.4.1. Alopécie** [46] [47] [49] [67] [69]

L'alopécie est une diminution de la densité des cheveux par rapport à la normale pour un individu à un âge donné et une localisation donnée. Elle peut être caractérisée de grade 1 (perte de cheveux inférieure à 50%, non visible à distance mais visible de près ; un changement de coiffure peut s'avérer nécessaire pour masquer la perte de cheveux mais ne nécessite pas de perruque), ou de grade 2 (perte de cheveux de plus de 50%, visible, nécessitant une perruque pour masquer complètement la perte de cheveux ; s'associe à un impact psychologique).

L'apparition peut être plus ou moins rapide. Elle est généralement réversible. Cependant, la repousse des cheveux est lente et la texture des cheveux peut être modifiée.

Il est déconseillé au patient de réaliser des traitements capillaires agressifs (teinture,

permanente). On peut conseiller au patient de se couper les cheveux au préalable. La prescription d'une prothèse capillaire (perruque) peut être nécessaire. Une autre alternative est le casque réfrigérant. Il est cependant contre-indiqué en cas de métastases crâniennes, osseuses ou cutanées, ou de cancer à fort potentiel métastatique. De plus, il peut entraîner de violentes céphalées.

Cet effets indésirables est fortement redouté par les patients, et à un fort impact psychologique.

#### **1.4.2. Xérose** [31] [46]

La xérose peut aller de la simple peau sèche au placard d'eczéma. Le prurit est quasi constant.

Certaines personnes ont un terrain plus propice à l'apparition de ce type de toxicité (personnes âgées, terrain atopique).

La prévention de son apparition se fait par l'utilisation de pain ou gel douche surgras sans savon pour la toilette.

Le traitement se fait par un bon maintien de l'hydratation cutanée grâce à des crèmes émoullientes. En cas d'eczéma, une crème à base de corticoïde pourra être appliquée. Pour soulager le prurit, un antihistaminique H1 pourra être prescrit.

### 1.4.3. Eruption acnéiforme [31] [46] [47]

L'éruption acnéiforme, ou folliculite, est une éruption papuleuse et pustuleuse, apparaissant classiquement sur les zones séborrhéiques de la face, du cuir chevelu, du haut du tronc et du dos. Elle peut être définie par 5 grades :

<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>	<b>Grade 5</b>
Papules et/ou pustules couvrant moins de 10% de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée.	Papules et/ou pustules couvrant 10-30% de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée, impact psychosocial, interfère avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Papules et/ou pustules couvrant plus de 30% de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée, interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne, surinfection locale nécessitant une antibiothérapie orale.	Papules et/ou pustules couvrant une partie quelconque de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée, et associée à une surinfection cutanée importante nécessitant une antibiothérapie IV avec mise en jeu du pronostic vital.	Décès.

Table 35 : Grades des éruptions acnéiformes selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Les facteurs pouvant aggraver l'éruption sont l'exposition solaire excessive, la radiothérapie concomitante, l'hydratation cutanée insuffisante, les gels ou lotions avec excipient alcoolique irritant.

Les principales thérapeutiques pouvant être mises en cause sont les thérapies ciblées dont le cetuximab et le panitumumab.

Le traitement préventif comporte l'utilisation d'un pain dermatologique pour la toilette, d'une crème émolliente pour l'hydratation cutanée, d'une crème solaire protectrice et une éviction solaire. Pour certaines chimiothérapies, un traitement préventif par tétracycline pourra être mis en place.

A ceci s'ajoute pour le traitement curatif, la prise de tétracycline type doxycycline (100 mg par jour pendant 1 mois puis 50 mg par jour), une application cutanée d'antibiotique type érythromycine, d'une crème à base de corticoïde ainsi que d'un gel à base de peroxyde de benzoyl pour les atteintes du tronc.

#### **1.4.4. Périonyxis** [31] [46] [47]

Le périonyxis est un processus infectieux qui se développe au niveau des tissus mous du tour de l'ongle. Il peut aller de la simple rougeur à l'ongle incarné.

Le traitement préventif comporte des soins pédicures avant de débiter le traitement. Le patient doit être informé qu'il ne faut pas couper les ongles trop ras, qu'il faut éviter les microtraumatismes (chaussures trop serrées, talons trop hauts) et avoir une bonne hygiène.

Le périonyxis est traité par des bains antiseptiques. Une crème à base de corticoïde pourra être appliquée en cas de lésion douloureuse.

#### **1.4.5. Fissures cutanées** [31] [46]

Parfois des fissures cutanées peuvent apparaître, surtout au niveau des mains.

La prévention de leur apparition se fait par l'utilisation de pain ou gel douche surgras sans savon pour la toilette.

Le traitement comprend des crèmes hydratantes, grasses ou cicatrisantes et des pansements hydrocolloïde.

#### **1.4.6. Syndrome mains-pieds** [46] [49] [67]

Le syndrome mains-pieds peut avoir des présentations variées telles qu'un érythème, un œdème, une éruption bulleuse, une desquamation cutanée ou une hyperkératose, au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Il se décline en différents grades :

<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>
Modification légère de la peau ou dermatite légère (ex : érythème, œdème, hyperkératose) sans douleur.	Modifications cutanées (ex : exfoliation, bulles, saignements, œdème ou hyperkératose) avec douleur, interfère avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Modifications cutanées (ex : exfoliation, bulles, saignements, œdème ou hyperkératose) avec douleur, interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.

Table 36 : Grades des syndromes mains-pieds selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Son apparition est généralement précoce, dans les 2 à 3 premières semaines de traitement.

Les principales chimiothérapies pouvant être en cause sont la capécitabine, la doxorubicine liposomale et le 5-fluorouracile.

La prévention de ce syndrome mains-pieds se fait par des soins pédicures. Il faut conseiller au patient de porter des chaussures larges et confortables, et de porter des gants lors de travaux

pouvant endommager les mains comme le jardinage.

La prise en charge du syndrome mains-pieds dépend de la forme sous laquelle il se présente. Pour les manifestations hyperkératosiques, un émollient à base d'urée sera utilisé pour les formes modérées, et un mélange vaseline-acide salicylique pour les formes sévères. Les formes inflammatoires seront traitées par un dermocorticoïde de classe 1. Les formes mixtes nécessiteront une alternance de ces deux traitements un jour sur deux.

#### **1.4.7. Hyperpigmentation** [67]

L'hyperpigmentation de la peau est due à une altération des mélanocytes, ou à une distribution et quantité de mélanine différentes dans l'épiderme.

Une hyperpigmentation du réseau veineux peut être observée lors de l'administration en périphérique de 5-fluorouracile.

On peut aussi observer une hyperpigmentation des ongles sous 5-fluorouracile, cyclophosphamide, daunorubicine, doxorubicine ou bléomycine, avec formation de stries brunes ou bleues croissantes avec l'ongle. Elle peut être associée à une inflammation unguéale.

Cette toxicité est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Elle peut être majorée par l'exposition au soleil.

#### **1.4.8. Oncholyse** [67]

L'oncholyse se présente sous la forme d'ongles friables, pouvant aller jusqu'à la chute unguéale.

Cette toxicité est fréquente avec les taxanes, et peut s'observer avec le 5-fluorouracile et la mitoxantrone.

Sa prise en charge se fait par l'utilisation de vernis incolore à base de silice et de réalisation de bains de chlohexidine.

### **1.5. Toxicités neurologiques**

#### **1.5.1. Neuropathie périphérique** [47] [48]

La neuropathie périphérique peut être de deux types : sensitive par une inflammation ou une dégénérescence des nerfs sensitifs périphériques, ou motrice par une inflammation ou une dégénérescence des nerfs moteurs périphériques.

Elles peuvent être classées en 5 catégories :

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Neuropathie périphérique sensitive</b>				
Asymptomatique, perte des réflexes tendineux profonds ou paresthésie.	Symptômes modérés interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.		
<b>Neuropathie périphérique motrice</b>				
Asymptomatique, diagnostic à l'examen clinique uniquement, ne nécessite aucun traitement.	Symptômes modérés interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne, dispositif d'aide requis.	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès.

Table 37 : Grades des neuropathies périphériques selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Les symptômes de cette toxicité sont variables, et fonction du cytotoxique. On peut retrouver une paresthésie, une dysesthésie, une allodynie, une hyperalgésie, des troubles proprioceptifs, un signe de Lhermite ou une sensation de brûlure palmo-plantaire. Ces signes apparaissent plus fréquemment aux extrémités, et le plus souvent de façon symétrique. Ils peuvent aller jusqu'à un iléus paralytique, une bradycardie, une hypotension orthostatique, des troubles vésicaux ou de l'érection. L'oxaliplatine peut entraîner une neuropathie aiguë avec dysesthésie et allodynie déclenchées notamment par le froid au niveau des mains, des pieds, des zones péribuccales et de l'oropharynx. Ces symptômes apparaissent pendant ou juste après la perfusion et diminuent normalement au bout de 48 heures. Un diagnostic différentiel doit être réalisé. En effet, certains symptômes peuvent être liés au cancer (compression, infiltration, paranéoplasie), au diabète ou à d'autres médicaments.

Cette toxicité peut apparaître pendant le traitement ou juste après le dernier cycle. Elle présente une évolution subaiguë avec aggravation progressive si le cytotoxique n'est pas arrêté ou diminué. Elle est généralement réversible, mais des séquelles peuvent persister.

Les chimiothérapies concernées par ce type de toxicité sont les platines, les taxanes, les alcaloïdes de la pervenche, le bortézomib et le thalidomide. La toxicité est corrélée avec la dose et la durée du traitement, et une neuropathie préexistante (maladie de Charcot-Marie-Tooth, neuropathie diabétique).

Un traitement symptomatique par anti-épileptiques (gabapentine ou prégabaline), antidépresseurs tricycliques (type amitryptiline), tramadol voire opioïdes peut être mis en place. Cependant, seule une diminution de dose ou un arrêt de la chimiothérapie peuvent permettre une amélioration.

### 1.5.2. Ototoxicité [48] [67]

L'ototoxicité résulte d'une toxicité directe du produit sur l'organe du Corti au niveau cochléaire. Elle a pour conséquences une douleur auriculaire, des acouphènes, une perte de l'audition permanente bilatérale apparaissant d'abord dans les aigus. La perte d'audition peut se produire dans les heures ou dans les jours suivant l'administration de la chimiothérapie, ou être retardée.

Le principal agent en cause est le cisplatine.

Les facteurs aggravant sont une dose cumulée de cisplatine supérieure à 400 mg/m<sup>2</sup>, la perte d'audition pré-existante, une insuffisance rénale, une anémie, une hypoalbuminémie, une irradiation cérébrale antérieure, un âge extrême (enfant et personne âgée), certains facteurs génétiques (polymorphisme de la glutathion-S-transférase, etc), la prise concomitante d'autres médicaments ototoxiques.

Il n'y a pas de traitement à proprement parler. Seule une adaptation des doses peut diminuer cet effet.

### 1.5.3. Encéphalopathie [48] [67]

L'encéphalopathie se manifeste par des troubles de la conscience, une confusion, des hallucinations, une astérisis, des convulsions, un syndrome cérébelleux et une incontinence.

Elle peut se présenter sous 4 grades :

<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
Somnolence ou agitation légère.	Somnolence ou désorientation modérée.	Symptômes sévères à type d'hallucinations, somnolence ou désorientation sévère.	Coma ou convulsions.

Table 38 : Grades des encéphalopathies.

Le diagnostic est clinique puisqu'il n'y a pas de modifications radiologiques, ni d'anomalies sur l'EEG.

Elle est principalement décrite avec l'ifosfamide mais peut aussi être retrouvée avec le methotrexate à haute dose, le 5-fluorouracile et la L-asparaginase.



La prévalence de l'encéphalopathie à l'ifosfamide est estimée entre 10 et 30%, indépendamment de la dose [48]. Elle survient habituellement dans les 48 premières heures, et le plus souvent après une ou deux cures. Les facteurs de risque sont l'administration par voie orale, en bolus de 15 min, ou en perfusion continue de 24 heures, l'hypoalbuminémie, l'élévation de la créatinine, l'âge supérieur à 65 ans, les antécédents d'irradiation cérébrale, les tumeurs pelviennes et l'utilisation d'aprépitant.

La prise en charge de l'encéphalopathie à l'ifosfamide se fait par un arrêt de l'ifosfamide, l'administration de bleu de méthylène, 50 mg toutes les 4 heures jusqu'à résolution des symptômes, ainsi que de clonazépam 1 mg IV en cas de convulsions. Un transfert en réanimation sera demandé pour les états de mal convulsif et les troubles sévères de la conscience.

L'évolution est généralement réversible, sans séquelle en moins de 72 heures. La réintroduction de l'ifosfamide n'est pas formellement contre-indiquée, mais doit être évaluée au cas par cas.

## **1.6. Toxicités cardiovasculaires** [71] [72]

Il existe deux types de chimiothérapies cardiotoxiques, celles ayant une cardiotoxicité irréversible dites de type I comme les anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, idarubicine), la mitoxantrone, le cyclophosphamide à plus de 1,5 g/m<sup>2</sup>/j, et celles ayant une cardiotoxicité réversible dites de types II comme le trastuzumab, le lapatinib et le sunitinib.

### **1.6.1. Hypertension artérielle** [46] [48]

L'hypertension artérielle (HTA) est définie comme une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg (pour les patients diabétiques, supérieure ou égale à 130/80).

Certaines thérapies ciblées comme le bevacizumab, le sunitinib et le sorafenib peuvent être en cause. C'est pour cela qu'avant toute mise en place de traitement, un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé. Il comprend le relevé des antécédents cardiovasculaires cliniques et thérapeutiques, la prise de tension artérielle (1 mesure à chaque bras) en consultation puis sur

3 jours à domicile, un bilan biologique avec NFS, numération plaquettaire, ionogramme sanguin, créatinine, bandelette urinaire et LDH. Un traitement ne doit pas être débuté en présence d'une HTA non contrôlée.

Au cours du traitement, la tension artérielle sera surveillée une fois par semaine le premier mois, puis avant chaque cure.

Les facteurs de risque d'apparition d'hypertension artérielle sont l'âge avancé, un surpoids ou une obésité, une HTA pré-existante, un cancer du rein, des apports en sodium élevés, l'alcool, le tabac et la sédentarité.

La prise en charge de l'HTA peut comprendre différentes thérapeutiques : les inhibiteurs calciques dihydropyridines, ICD (lercanidipine, etc), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, IEC (perindopril, lisonopril, ramipril, etc), les antagonistes de l'angiotensine 2, AA2 (valsartan, candesartan), les bêta-bloquants (nebivolol, etc) et les diurétiques thiazidiques (furosémide, etc). Ces molécules peuvent être utilisées dans différents schémas thérapeutiques. Avant la mise en place du traitement, si la pression artérielle est supérieure à 140/90 ou 135/85 en automesure, un antihypertenseur (IEC, AA2 ou ICD) sera mis en place. Pour les HTA de novo sous traitement, un IEC ou AA2, voire un ICD à faible dose sera prescrit. En cas d'HTA connue et déséquilibrée, une bi- ou trithérapie sera préconisée (AA2+ICD±thiazidique, ou IEC+ICD±thiazidique, ou bêta-bloquant+ICD±thiazidique).

### **1.6.2. Insuffisance cardiaque** [46] [48] [55] [67]

L'insuffisance cardiaque correspond à une anomalie de la fonction cardiaque responsable de l'incapacité du myocarde à assurer un débit cardiaque suffisant pour répondre aux besoins hémodynamiques de l'organisme.

Cet effet peut être observé sous sorafenib, sunitinib, trastuzumab, lapatinib, anthracyclines.

Un bilan pré-thérapeutique sera donc effectué avec ECG et évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par scintigraphie, échographie ou IRM cardiaque.

Puis, une surveillance clinique sera mise en place à chaque cure, et une évaluation de la FEVG sera réalisée tous les 3 mois.

Les anthracyclines peuvent provoquer trois types de toxicité. Elles peuvent entraîner une

atteinte aiguë avec diminution de la contractibilité myocardique immédiatement après l'injection (incidence de moins de 1%), une atteinte chronique précoce qui se développe dans la première année suivant le traitement (incidence de 1,6 à 2,1%) ou une atteinte chronique tardive avec une cardiomyopathie dilatée apparaissant plus d'un an après la fin du traitement. Ces toxicités seraient dues à la formation de radicaux libres au niveau des myocytes.

Le traitement devra être interrompu si la FEVG est en dessous de 45% ou réalise une chute de 10% ou plus entre deux tests consécutifs.

Les facteurs de risque de ces toxicités sont la dose cumulée (doses maximales cumulées : doxorubicine 550 mg/m<sup>2</sup>, épirubicine 900 mg/m<sup>2</sup>, daunorubicine 600 mg/m<sup>2</sup>, mitoxantrone 140 mg/m<sup>2</sup>), la perfusion de moins de 30 minutes, la dose par perfusion, les âges extrêmes (plus de 65 ans ou moins de 4 ans), la chimiothérapie concomitante type cyclophosphamide, paclitaxel et les facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, cardiopathie pré-existante, coronaropathie, irradiation médiastinale antérieure).

Les formulations liposomales permettraient une réduction de la toxicité myocardique tout en conservant l'efficacité thérapeutique.

L'insuffisance cardiaque est prise en charge par un régime hyposodé et par un traitement médicamenteux (diurétique, IEC, AA2, bêta-bloquant).

### **1.6.3. Troubles du rythme cardiaque** [48]

Les anthracyclines peuvent entraîner des tachycardies (plus de 100 battements par minutes, parfois irréguliers).

Le paclitaxel entraîne des bradycardies (moins de 60 battements par minutes) et des troubles de la conduction liés à une libération d'histamine.

Les chimiothérapies telles que l'arsenic trioxyde, le vandetanib, le vorinostat, le dasatinib, le sunitinib et le nilotinib peuvent entraîner des allongements de l'espace QT (espace supérieur à 450 ms), avec torsades de pointe et risque de mort subite. Il est donc recommandé de ne pas associer de médicaments allongeant l'espace QT (amitryptiline, clomipramine, clarithromycine, amiodarone, etc).

Il faut, d'autre part, vérifier l'absence de troubles métaboliques tels que l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie.

#### **1.6.4. Atteinte coronarienne** [48] [67]

Le 5-fluorouracile et la capécitabine peuvent entraîner des atteintes coronariennes avec une douleur thoracique angineuse ou des modifications de l'ECG. Le mécanisme le plus probable est un vasospasme coronarien.

Le principal facteur de risque est l'existence d'une coronaropathie sous-jacente.

La réintroduction des molécules est déconseillée du fait du risque de récurrence.

#### **1.6.5. Thrombose veineuse** [46] [48] [73]

Les thromboses veineuses sont fréquentes dans les pathologies cancéreuses du fait d'une hypercoagulation.

Le diagnostic peut se faire sur un dysfonctionnement, une gêne ou douleur au niveau du système veineux implantable (si thrombose sur site), un gonflement des parties molles (membres supérieurs, creux sus-claviculaire) avec ou sans circulation veineuse collatérale pouvant aller jusqu'au syndrome cave supérieur, ou une découverte fortuite au cours d'un bilan d'évaluation type TDM. L'examen de première intention est l'échographie-doppler.

Les facteurs de risque d'apparition de thromboses veineuses sont la pose d'un cathéter de trop gros diamètre (réduction de la lumière du vaisseau) ou trop court (diminution du débit sanguin), l'utilisation de certains cytotoxiques (vinorelbine, cisplatine, doxorubicine qui modifieraient la structure du silicone et augmenteraient la thrombogénicité), la présence d'une colonisation bactérienne, ou des antécédents de thrombo-embolie veineuse (AVC, AIT, IDM). Les complications d'une thrombose veineuse peuvent être une embolie pulmonaire, une thrombose séquellaire avec perte du capital veineux profond et risque d'œdème, ou une augmentation du risque infectieux.

Le traitement est une anticoagulation efficace par héparine de bas poids moléculaire comme la daltéparine (200 UI/kg pendant 1 mois puis 150 UI/kg pendant 5 mois) ou la tinzaparine (175 UI/kg pendant 6 mois). Elle peut être associée à une antibiothérapie en cas d'infection. Le système veineux implantable sera retiré en cas de thrombophlébite septique, de cathéter trop court ou non fonctionnel.

Il n'y a pas d'indication systématique de prophylaxie anticoagulante primaire chez les patients traités par chimiothérapie, mais doit être évaluée au cas par cas.

### 1.6.6. Extravasation d'agent anticancéreux [42] [54] [74] [67]

Une extravasation est une administration de produit en dehors du système veineux non intentionnelle, créant une diffusion périvasculaire locale ou locorégionale d'un soluté.

Le risque dépend du caractère irritant ou vésicant du produit. Toute extravasation est une urgence thérapeutique (à traiter dans les 6 heures).

Le diagnostic se fait sur une brûlure intense lors de l'injection, avec des signes locaux à type de rougeur, œdème, induration, qui deviennent rapidement extensifs.

Les critères de gravité sont la localisation (dos de la main, plis du coude), et le cytotoxique en cause.

<b>Médicaments responsables de nécroses sévères (dits vésicants)</b>	<b>Médicaments responsables d'irritation</b>	<b>Médicaments n'entraînant pas de réactions sévères</b>
Actinomycine, amsacrine, carboplatine, chlorméthamine, cisplatine, daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, fotémustine, idarubicine, mitomycine, mitoxantrone, trabectedine, vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine.	Carmustine, cyclophosphamide, dacarbazine, docétaxel, ifosfamide, melphalan, oxaliplatine, paclitaxel, pentostatine, streptozocine, thiotépa.	Asparaginase, bléomycine, cladribine, cytarabine, daunorubicine liposomale, étoposide, fludarabine, 5-fluorouracile, gemcitabine, irinotécan, méthotrexate, raltitrexed, topotecan.

Table 39 : Cytotoxiques et risque d'extravasation.

L'extravasation doit être prévenue par une injection de 10 à 20 mL de sérum physiologique dans le site implantable, avant injection du cytotoxique, afin de vérifier qu'il est fonctionnel. En cas de doute, une opacification du système implantable doit être réalisée. Pour les cytotoxiques réputés à risque d'extravasation, une surveillance du site d'injection se fera pendant toute la perfusion.

La conduite à tenir devant une extravasation est d'arrêter la perfusion en cause tout en conservant le dispositif injection en place, d'aspirer si possible 3 à 5 ml de sang pour retirer un maximum de produit extravasé et de délimiter les contours du territoire extravasé avec un crayon indélébile. L'application de pansements froids entraîne une vasoconstriction locale permettant d'éviter la dispersion du cytotoxique (pour les alcaloïdes de la pervenche se sont des pansements chauds qui seront appliqués). Celle-ci ne doit pas être réalisée si l'utilisation de l'antidote dexrazoxane est envisagée. Le dexrazoxane est un antidote des anthracyclines. Il est administré en voie veineuse périphérique, à distance du site d'extravasation, à la posologie de 1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J2 et 500 mg/m<sup>2</sup> à J3, avec une dose maximale par jour de 2 g. La dose doit être réduite de moitié si la clairance de la créatinine du patient est inférieure à 40mL/min.

Un avis chirurgical peut être demandé pour lipo-aspiration dans les 4 à 6 heures suivant l'accident. Le dispositif d'injection peut ensuite être retiré. Une surveillance rapprochée sera mise en place sur 24 à 48 heures, puis une surveillance régulière se fera toutes les semaines pendant 6 semaines.

## **1.7. Toxicités rénales**

### **1.7.1. Insuffisance rénale** [48] [67]

Il existe deux types d'insuffisance rénale : l'insuffisance rénale chronique et l'insuffisance rénale aiguë.

Les chimiothérapies, comme les sels de platine, le méthotrexate, l'ifosfamide, ainsi que les syndromes de lyse tumorale, peuvent entraîner des insuffisances rénales aiguës (IRA). Elles se caractérisent par une défaillance brutale des fonctions rénales, se traduisant par une augmentation rapide de l'urée et de la créatinine sanguine. On distingue trois mécanismes, l'IRA pré-rénale ou fonctionnelle qui est la conséquence d'une hypoperfusion rénale, l'IRA organique qui est due à un dysfonctionnement rénal et l'IRA post-rénale ou obstructive, secondaire à un obstacle sur les voies urinaires.

L'IRA fonctionnelle peut être due à une déshydratation extracellulaire, à un état de choc (cardiogénique, septique, anaphylactique ou hémorragique), à des troubles hémodynamiques intra-rénaux secondaires à l'utilisation de médicaments (IEC, ARA2, AINS), à un syndrome néphrotique, à une hypoalbuminémie sévère, à une cirrhose hépatique décompensée ou à une insuffisance cardiaque congestive. Le diagnostic se fait sur l'apparition de signes de déshydratation extracellulaire (hémococoncentration, chute de la tension artérielle, tachycardie,  $\text{Na}^+$  urinaire/ $\text{K}^+$  urinaire  $<1$ , natriurèse  $<10\text{mM}$ , urée sérique/créatinine sérique  $>40$ ). Le traitement est étiologique, avec correction de l'hypovolémie.

L'IRA organique est causée par une nécrose tubulaire aiguë due à une ischémie par choc (septique, hypovolémique, hémorragique), une toxicité tubulaire directe (cisplatine, produits de contraste iodés, AINS, antibiotiques) ou une précipitation intratubulaire (méthotrexate, aciclovir, chaînes légères d'immunoglobulines, acide urique, syndrome de lyse, etc), par une néphrite interstitielle aiguë d'origine infectieuse ou immuno-allergique, par une néphropathie glomérulaire aiguë, ou par une néphropathie vasculaire aiguë à type de syndrome hémolytique et urémique, thrombose ou embolie des artères rénales. Le diagnostic se fait sur un bilan biologique (natriurèse  $> 20\text{mM}$ ,  $\text{Na}^+$  urinaire/ $\text{K}^+$  urinaire  $>1$ , urée sérique/créatinine sérique

>20, protéinurie). Le traitement est étiologique et symptomatique (correction des désordres hydro-électrolytiques).

L'IRA obstructive est secondaire à un obstacle sur les voies urinaires comme une lithiase, une masse tumorale abdominale (ganglionnaire, carcinose péritonéale, métastase rétropéritonéale), une masse tumorale pelvienne (cancer de la vessie, de la prostate, du col ou du corps de l'utérus, du rectum), une fibrose ou une liposclérose rétropéritonéale. Il faut donc rechercher des symptômes d'obstacle tels que des douleurs lombaires ou pelviennes, une hématurie, une anurie, ou un globe vésical. Pour cela, une échographie rénale, des voies urinaires et vésicales sera réalisée. Le traitement consiste en une levée de l'obstacle, en fonction de l'étiologie (sonde urinaire, cystocath, montée de sonde urétérale ou double J, ou néphrostomie percutanée).

L'IRA secondaire à une complication d'un syndrome de lyse tumorale aiguë provoque un syndrome anurique par précipitation des cristaux d'urate et une hyperkaliémie. Les facteurs de risque sont la forte masse tumorale, la sensibilité rapide de la tumeur aux agents anticancéreux, un turn-over des cellules tumorales très important. On observe une hyperuricémie, une hyperphosphatémie, une hyperkaliémie, une hypocalcémie et une augmentation des LDH. Le traitement consiste en une hyperhydratation, l'utilisation de médicament hypouricémiant (rasburicase), une alcalinisation urinaire (bicarbonate de sodium) et une surveillance biologique.

Afin de prévenir cette toxicité, une évaluation de la fonction rénale sera effectuée avant chaque administration de chimiothérapie. De plus, une hyperhydratation pourra être réalisée avant, pendant et après l'administration des chimiothérapies à risque.

Pour le méthotrexate, une alcalinisation des urines sera réalisée afin d'éviter la précipitation à pH acide du méthotrexate et de son métabolite.

A noter, que les doses de carboplatine sont généralement calculées selon la fonction rénale (AUC selon la formule de Calvert ou de Chatelut). D'autre part, le cisplatine est contre-indiqué en cas de clairance à la créatinine inférieure à 60 mL/min.

### **1.7.2. Protéinurie** [46] [48]

Une protéinurie peut être décelée lors de l'administration de thérapies ciblées telles que le bevacizumab, le sunitinib ou le sorafénib. Ces médicaments, en inhibant les récepteurs du VEGF, désorganisent la filtration glomérulaire.

Un bilan pré-thérapeutique par bandelette urinaire ou urines des 24 heures doit être réalisé. Pour la bandelette urinaire, le traitement pourra être administré si la bandelette indique 0 (rien ou traces) ou + (0,3 g/L), sinon un dosage des urines des 24 heures devra être réalisé. Pour les urines des 24 heures, le traitement pourra être administré si la protéinurie est inférieure à 1g/24h. Dans le cas contraire, un avis néphrologue est nécessaire avant administration du traitement.

Une surveillance de la protéinurie se fera avant chaque injection pour le bévacicumab et tous les mois pour le sunitinib et le sorafénib.

Le tableau clinique de microangiopathie associe une hypertension artérielle, une thrombopénie, une insuffisance rénale avec protéinurie, et une anémie hémolytique avec schizocytes et marqueurs d'hémolyse (LDH, haptoglobine). Celui-ci, bien que rare, est grave. C'est pour cela que les patients présentant une protéinurie supérieure à 1g/24h doivent être présentés à un néphrologue.

### **1.7.3. Syndrome de rétention hydrique** [67]

Le syndrome de rétention hydrique se présente sous forme de prise de poids, d'épanchements pleuraux, et d'œdèmes des membres inférieurs. Le mécanisme évoqué est une fuite capillaire d'origine immunitaire.

Les taxanes peuvent entraîner ce type de toxicité. C'est pour cela qu'une prémédication sera mise en place par corticoïde oral pendant trois jours à débiter la veille de la chimiothérapie.

Le syndrome de rétention hydrique peut être traité par une corticothérapie, un diurétique (spironolactone) et un vasodilatateur. Il est généralement réversible en quelques semaines.

### **1.7.4. Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH)** [67]

De rares cas de syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique peuvent entraîner une hyponatrémie.

Ils peuvent être causés par la vincristine, la vinblastine, le cyclophosphamide et le cisplatine.



## 1.8. Anaphylaxie [47] [48]

De nombreux médicaments, dont les chimiothérapies anticancéreuses, peuvent être responsables de réaction anaphylactique. C'est une réaction inflammatoire aiguë résultant de la libération d'histamine et de substances histamine-like par les mastocytes, et responsable d'une réponse d'hypersensibilité immunitaire. Cliniquement, elle peut se manifester par des étourdissements, une hypotension, des troubles respiratoires, une cyanose et une perte de connaissance, pouvant conduire au décès.

Elles sont divisées en plusieurs grades :

<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>	<b>Grade 5</b>
Signes cutanéomuqueux généralisés (érythème, urticaire avec ou sans œdème angioneurotique).	Atteinte multiviscérale modérée (signes cutanéomuqueux avec marbrures et pâleur intense, hypotension, tachycardie, hyper-réactivité bronchique avec difficulté respiratoire et toux).	Atteinte multiviscérale sévère (collapsus avec tension artérielle imprenable, tachycardie, bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme avec sibilance, tirage et désaturation, les signes cutanés peuvent être apparent ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.	Arrêt circulatoire et/ou respiratoire.	Décès.

Table 40 : Grades des réactions anaphylactiques selon les critères de toxicité de NCI-CTC version 4.

La prémédication avant administration de la chimiothérapie a donc une grande importance. Elle peut comporter des corticoïdes, des antihistaminiques. Le débit de la perfusion peut également avoir son importance. Dans certains cas, l'administration de la chimiothérapie nécessite une présence médicale en cas de complication.

Le traitement comprend un arrêt de la perfusion, puis une prise en charge symptomatique (surélévation des membres inférieurs, méthylprednisolone IV, oxygénothérapie, médicaments bronchodilatateurs, remplissage vasculaire, adrénaline, massage cardiaque).

Une investigation allergologique devra être réalisée s'il existe un doute sur le produit en cause.

## **1.9. Autres toxicités**

### **1.9.1. Asthénie** [46] [75]

L'asthénie est une sensation subjective de fatigue anormale généralement chronique, sans cause immédiate, non améliorée par le repos et cliniquement significative. Elle peut être physique (prédominante le soir) et psychique (prédominante le matin).

L'asthénie, chez les patients atteints de cancer, a différentes étiologies : la maladie cancéreuse (anorexie, douleurs, troubles du sommeil, syndrome dépressif, anémie, hypothyroïdie, hypomagnésémie, hypophosphatémie, déshydratation), les traitements et les comorbidités (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, dénutrition).

La prise en charge est étiologique (dénutrition, douleur), psychologique et éducative (privilégier les activités indispensables, avoir une activité physique régulière).

### **1.9.2. Infertilité** [48]

L'infertilité secondaire aux chimiothérapies anticancéreuses a des conséquences psychologiques importantes, qui doivent être prises en compte et anticipées.

La toxicité gonadique dépend du type de chimiothérapie, de la dose, de la voie d'administration, de la pathologie, du sexe et de la fertilité du patient avant le traitement.

Chez la femme, la toxicité gonadique conduit à un trouble de la fertilité, mais a aussi une composante endocrinienne avec pour conséquence une ménopause. Chez les hommes, on peut observer une azoospermie pouvant entraîner une infertilité.

Avant tout traitement, une proposition de méthode de conservation de fertilité pour les hommes comme pour les femmes doit être réalisée.

Pour les hommes, la seule méthode efficace est la cryoconservation de sperme (possible à partir de 14 ans).

Pour les femmes, les méthodes de préservation de la fertilité dépendent de l'âge, du type de cancer, du type de traitement, de la présence d'un partenaire, du temps disponible avant le traitement et de la présence possible de métastase ovarienne. On peut tout d'abord réaliser un prélèvement d'ovocytes matures pour fécondation in vitro immédiate, puis cryoconservation de l'embryon. Cela nécessite 2 semaines de stimulation ovarienne, ce qui peut être contre-indiqué dans certains contextes néoplasiques, et un délai de 2 à 6 semaines avant de

commencer le traitement antitumoral. On peut aussi réaliser un prélèvement d'ovocytes matures pour cryopréservation. La fécondation in vitro est réalisée ultérieurement après décongélation. Cependant le taux de réussite est faible, et cette technique nécessite aussi 2 semaines de stimulation ovarienne et un délai avant d'initier le traitement.

### **1.9.3. Douleurs** [76]

La douleur n'est pas, à proprement parler, une toxicité des chimiothérapies mais peut découler d'une toxicité de celles-ci.

Elle a aussi un fort impact psychologique, et sa prise en charge est essentielle.

Il existe plusieurs types de douleur : la douleur nociceptive (activation des voies de la douleur à partir des nocicepteurs par une stimulation nociceptive) qui peut être induite ou paroxystique, et la douleur neuropathique (douleur secondaire à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel).

Son évaluation se fait à l'aide de différentes échelles qui sont plus ou moins spécifiques d'un type de douleur (évaluation visuelle analogique, échelle numérique, échelle verbale simple, questionnaire douleur de Saint-Antoine, questionnaire DN4 pour les douleurs neuropathiques, questionnaire NPSI, échelle Doloplus, échelle ECPA, échelle Algoplus, etc).

Il existe de nombreux traitements non spécifiques comme les antidouleurs, ou plus spécifiques comme l'alcoolisation ou la phénolisation, la radiofréquence, l'embolisation ou la chimio-embolisation, la cimentoplastie, la thermocoagulation, la radiothérapie et la psychothérapie.

### **1.9.4. Toxicité pulmonaire** [46] [48] [67]

La toxicité pulmonaire se présente sous forme de pneumopathie interstitielle diagnostiquée par des symptômes divers tels qu'une toux, une dyspnée, une douleur thoracique ou une fièvre. Le diagnostic différentiel d'embolie pulmonaire, d'infection ou de progression tumorale doit être réalisé.

Les thérapeutiques pouvant entraîner une toxicité pulmonaire sont le busulfan, le melphalan, la bléomycine (surveillance de la dose cumulée et de la fonction rénale) et le cyclophosphamide.

Le traitement est une corticothérapie, et éventuellement une oxygénothérapie.

### **1.9.5. Toxicité oculaire [67]**

La toxicité oculaire a des présentations cliniques diverses à type de larmoiement, conjonctivite, photophobie, rétinopathie.

Les chimiothérapies anticancéreuses pouvant provoquer ce type d'effets indésirables sont les taxanes, l'aracytine, le cisplatine, le 5-fluorouracile.

### **1.9.6. Troubles métaboliques et hormonaux [46]**

Les chimiothérapies peuvent entraîner une hypothyroïdie, et plus rarement une hyperthyroïdie. Un bilan pré-thérapeutique et une surveillance pendant le traitement sont nécessaires pour le sunitinib et le sorafénib.

Une dyslipidémie (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie) peut apparaître avec certains traitements. Elle est généralement sensible aux statines et fibrates, et est réversible à l'arrêt du traitement.

Certaines thérapeutiques peuvent aussi entraîner une hyperglycémie. Elle doit être surveillée et prise en charge si nécessaire avec un antidiabétique oral, voire une insulinothérapie.

### **1.9.7. Troubles psychologiques [77]**

Les troubles psychologiques sont souvent dus à l'addition de toutes les toxicités des chimiothérapies. Ils se présentent sous forme d'asthénie, d'anxiété, de dépression.

Il faut conseiller au patient de suivre une psychothérapie individuelle et/ou de groupe, et d'avoir une activité physique régulière. Il peut également avoir recours à des méthodes de relaxation.

## **2. Facteurs à prendre en compte lors d'apparition de toxicités**

### **2.1. Âge** [48] [78]

L'incidence des cancers augmente avec l'âge. Ceci s'explique par l'accumulation d'anomalies cellulaires au cours de la vie (déficit de réparation de l'ADN, baisse des capacités d'autophagie, immunosénescence, perturbation du cycle cellulaire, homéostasie des cellules souches, stress oxydatif et expositions aux carcinogènes environnementaux).

Chez la personne âgée, le cancer est fréquemment diagnostiqué à un stade avancé du fait que les symptômes inauguraux peuvent être confondus avec des pathologies gériatriques (douleurs osseuses, arthrose, démence, ect).

Il faut noter que les personnes âgées présentent généralement des comorbidités associées telles qu'une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, des troubles cardiovasculaires, des troubles cognitifs et de l'équilibre, une incontinence, une dénutrition, une déshydratation, une dépression, ainsi qu'une polymédication.

C'est pour toutes ces raisons qu'une évaluation gériatrique est essentielle avant la prise en charge des patients de plus de 70 ans. Elle a pour but de dépister les patients fragiles qui sont à haut risque de complication et de mortalité. La prise en charge devra être appropriée à l'évaluation.

Il existe de nombreux tests permettant de réaliser une évaluation gériatrique. Les plus fréquemment utilisés sont le Get up and go test (station unipodale pendant plus de 5 secondes) qui évalue la mobilité, l'ADL (Activities of Daily Living) et IADL (Instrumental Activities of Daily Living) qui évaluent l'autonomie, le MMSE (Mini Mental State Examination) qui évalue les fonctions cognitives, le GDS (Geriatric Depression Scale) qui évalue l'état psychologique, le MNA (Mini Nutritional Assessment) qui évalue l'état nutritionnel et le CISR-G (Cumulative Illness Score Rating Geriatrics) qui évalue les comorbidités.

Cette évaluation permet de classer les patients en quatre groupes. Le groupe 1 possède un vieillissement harmonieux, et peut tolérer les traitements standards. Le groupe 2 est vulnérable, et nécessite une prise en charge gériatrique préalable afin de pouvoir faire bénéficier ces patients des traitements standards. Le groupe 3 est fragile, et nécessite une prise en charge oncologique adaptée. Enfin, le groupe 4 représente les patients très fragiles, pour

lesquels la mise en place de soins palliatifs ou d'une abstention thérapeutique sera préférée. Il ne faut pas oublier de prendre en compte les conditions socio-économiques des patients, ainsi que l'entourage des patients qui sont de potentiels aidants.

## **2.2. Etat général** [79]

L'état général du patient est évalué par son activité et son autonomie dans les gestes de la vie quotidienne. Il peut être estimé par le Performance Status (PS) selon l'échelle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Nous retiendrons que les patients ayant un PS à 1 sont capables d'avoir une activité identique à celle précédant leur maladie. Les patients ayant un PS à 1 ont une activité physique diminuée, mais sont capables de mener un travail. Les patients capables de prendre soin d'eux-mêmes, mais incapables de travailler et alités moins de 50% du temps, ont un PS à 2. Les patients capables de quelques activités et alités ou en chaise plus de 50% du temps, ont un PS à 3. Enfin, les patients incapables de prendre soin d'eux-mêmes et alités ou en chaise en permanence, ont un PS à 4.

## **2.3. Etat nutritionnel** [48] [55] [80] [81] [82] [83] [84]

La dénutrition est fréquente chez les patients atteints de cancer. Elle est plus fréquente chez les patients atteints de cancers des VADS, de l'œsophage, de l'estomac, du rectum ou du pancréas. En effet, ces localisations peuvent avoir pour conséquences une dysphagie, des troubles de l'absorption, et peuvent être traitées par radiothérapie pour laquelle la dénutrition a un fort impact sur la qualité de vie et l'apparition d'effets indésirables. Sa prévalence est variable en fonction de la localisation et de l'extension de la tumeur, mais aussi en fonction des thérapeutiques utilisées.

Elle est causée par la maladie avec une augmentation des dépenses énergétiques (augmentation de la néoglucogénèse, déplétion des réserves en graisse et augmentation du catabolisme protéique), mais aussi par les traitements avec des troubles digestifs (nausées, vomissements, mucite), des troubles du goût et de l'odorat.

Il existe plusieurs critères permettant d'évaluer l'état nutritionnel. Ces critères s'appliquent à deux catégories de patients : les moins de 70 ans et les plus de 70 ans. Un seul critère suffit à

caractériser une dénutrition.

	Moins de 70 ans		Plus de 70 ans	
	Dénutrition modérée	Dénutrition sévère	Dénutrition modérée	Dénutrition sévère
Perte de poids (%)	Plus de 5% en 1 mois, ou plus de 10% en 6 mois.	Plus de 10% en 1 mois, ou plus de 15% en 6 mois.	Plus de 5% en 1 mois, ou plus de 10% en 6 mois.	Plus de 10% en 1 mois, ou plus de 15% en 6 mois.
Albuminémie (g/L)	< 30	< 20	< 35	< 30
IMC	< 18,5	< 16	< 21	< 18

Table 41 : Indicateurs de l'état nutritionnel.

Il existe d'autres moyens d'évaluation de la dénutrition comme les mesures anthropométriques telles que le pli cutané tricipital ou le périmètre de la surface musculaire brachiale, qui peuvent être pris en compte.

D'autre part, il existe des tests pouvant être réalisés afin de caractériser cette dénutrition. Il y a, tout d'abord, le NRI (nutritional risk index ou indice de Buzby) qui se calcule grâce à la formule suivante :

$$(1,519 \times \text{albuminémie (g/L)}) + (0,417 \times \text{poids actuel/poids usuel} \times 100)$$

Le patient présente une dénutrition sévère si l'indice est inférieur à 83,5, une dénutrition modérée si l'indice est entre 83,5 et 97,5 et un statut nutritionnel normal si l'indice est supérieur à 97,5.

Le MNA est un score obtenu après renseignement d'un questionnaire. Il est plutôt utilisé pour les patients âgés. Il y a une dénutrition si le score est inférieur à 17.

Enfin, le PINI (pronostic inflammatory and nutritional index) est, comme son nom l'indique, un score pronostic. Il se calcule selon la formule suivante :

$$(\text{CRP (mg/L)} \times \text{orosomucoïde (mg/L)}) / (\text{albumine (g/L)} \times \text{préalbumine (mg/L)})$$

Le patient présente un risque vital si le score est supérieur à 30, un risque de complication si le score est entre 10 et 30 et un faible risque de complication si le score est inférieur à 10.

L'examen clinique peut également permettre de mettre en évidence des signes tels qu'une pâleur, une atrophie cutanée, une détérioration bucco-dentaire, un œdème des chevilles ou une sarcopénie. Cet examen clinique est associé à un bilan biologique qui comprend l'albumine, la préalbumine, la CRP, la NFS, le ionogramme sanguin, la calcémie, la phosphorémie, la magnésémie, la ferritine, les folates, la vitamine B12, la vitamine D, la créatinine, le bilan hépatique, le TP et le TCA.

Une évaluation des apports alimentaires (ingesta) permettra une meilleure prise en charge

nutritionnelle. Elle se fait sur 3 jours ou à minima sur 24 heures.

Cette dénutrition a des conséquences sur la qualité de vie, la morbidité et la mortalité des patients.

Sa prise en charge se fait à différents niveaux.

Tout d'abord, il faut faire bénéficier au patient de conseils diététiques. Parmi eux, il faut augmenter le nombre de repas dans la journée, éviter une période de jeun trop longue, privilégier les produits riches, enrichir l'alimentation avec différents produits (poudre de lait, fromage râpé, œufs, crème fraîche, beurre fondu, huile, poudre de protéines industrielles, pâtes ou semoule enrichies en protéines, ect), adapter l'alimentation aux goûts du patient, organiser une aide au repas (technique et/ou humaine), et favoriser un environnement agréable. En cas de diarrhée, privilégier les produits sans lactose.

Par la suite, si les apports alimentaires restent insuffisants, des compléments nutritionnels oraux pourront être mis en place. Ce sont des mélanges nutritifs complets qui peuvent être hyper-énergétiques ( $\geq 1,5$  kcal/ml ou g) et/ou hyperprotidiques (protéines  $\geq 7$  g/100 ml ou 100 g). Ils se prennent par voie orale, et se présentent avec des goûts et des textures variées. Ils doivent être pris en collation (à deux heures des repas) ou en complément à la fin des repas, mais ne doivent jamais être exclusifs. Une évaluation régulière des ingesta devra être réalisée afin d'adapter les compléments nutritionnels oraux.

La nutrition artificielle est représentée par la nutrition entérale et la nutrition parentérale. Elle s'adresse aux patients pour lesquels les apports alimentaires sont insuffisants (moins de 60% des besoins alimentaires sur plus de 7 jours) ou impossibles. Elle est non recommandée chez les patients ayant une espérance de vie de moins de 3 mois. Dans ces situations palliatives, le maintien d'une bonne hydratation est suffisant, à la seule exception des carcinomes péritonéales où la nutrition artificielle semble bénéfique.

Il faut toujours préférer la voie entérale à la voie parentérale, chaque fois que le tube digestif est fonctionnel. La nutrition entérale est mise en route en milieu hospitalier, avec une évaluation de la tolérance et une éducation du patient et de son entourage. Si la durée prévue est inférieure à 4 semaines, la nutrition entérale sera administrée par une sonde nasogastrique, alors que si la durée prévue est supérieure à 4 semaines, elle se fera par gastrostomie voire jéjunostomie. En cas de diarrhées, il faut vérifier le débit de la nutrition, rechercher une cause infectieuse ou une autre cause (antisécrétoires, anti-acides, chimiothérapies).

La nutrition parentérale est indiquée en cas de tube digestif non fonctionnel. La voie centrale



doit toujours être privilégiée. En plus de la nutrition parentérale, l'administration de vitamines, oligoéléments et ions est nécessaire. La nutrition se passe en 12 à 24 heures. Elle peut être à l'origine de complication infectieuse.

Il existe une prise en charge particulière, en période péri-opératoire, par immunonutrition orale. Elle consiste en l'administration de produits contenant des acides aminés particuliers (acide gras n-3 comme l'acide eicosapentaénoïque, glutamine, arginine...) qui ont une action sur l'immunité, la réponse inflammatoire et la cicatrisation. Elle diminue la morbidité opératoire et le temps du séjour hospitalier. Elle doit être prise 7 jours avant l'opération et poursuivie 5 à 10 jours après. Quoiqu'il en soit, une nutrition artificielle doit être mise en place en péri-opératoire chez tous les patients dénutris, si la reprise alimentaire est prévue à plus de 7 jours.

## **2.4. Fonction rénale** [48] [85] [86] [87]

La fonction rénale a une place importante dans la pharmacocinétique des médicaments. Elle représente une fonction d'élimination majeure, et a aussi un rôle dans l'homéostasie et une fonction endocrine (rénine, érythropoïétine et calcitriol).

La créatinine est un bon marqueur de la fonction rénale puisque cette molécule endogène est totalement excrétée par le rein. Elle permet d'estimer la fonction rénale par le biais de différentes formules mathématiques.

La première est la formule de Cockcroft et Gault. Elle s'exprime en fonction du sexe, de l'âge et du poids :

- Pour les hommes :

$$\text{Clairance de la créatinine} = 1,25 \times \text{poids} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatininémie} (\mu\text{mol/L})$$

- Pour les femmes :

$$\text{Clairance de la créatinine} = 1,04 \times \text{poids} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatininémie} (\mu\text{mol/L})$$

Il faut noter que cette formule peut sous-estimer la fonction rénale chez les patients de plus de 65 ans, en raison d'une modification du rapport masse grasse/masse maigre.

La formule MDRD sera donc préférée chez les patients âgés, car elle ne prend pas en compte le poids. Elle est également recommandée chez les patients atteints de cancer. Elle prend en compte le sexe, l'âge mais peut aussi prendre en compte l'ethnie :

- Pour les hommes :

$$\text{Clairance de la créatinine} = 186 \times [\text{créatininémie} (\mu\text{mol/L}) \times 0,0113]^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$$

- Pour les femmes :

Clairance de la créatinine =  $0,742 \times [186 \times (\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}]$

- Pour les sujets d'origine africaine :

Clairance de la créatinine =  $1,2 \times [186 \times (\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}]$

La valeur de la clairance de la créatinine permet de donner un stade à la fonction rénale. Une clairance de la créatinine au-dessus de 120 mL/min est considérée comme normale, de 90 à 120 mL/min comme altérée, de 60 à 89 mL/min comme une insuffisance rénale légère, de 30 à 59 mL/min comme une insuffisance rénale modérée, de 15 à 29 mL/min comme une insuffisance rénale sévère et en dessous de 15 mL/min comme une insuffisance rénale terminale.

L'évaluation de la fonction rénale a un impact particulier pour les médicaments excrétés par le rein ou néphrotoxiques. Nous citerons en exemple, pour les molécules de chimiothérapie, le cisplatine, le carboplatine, l'oxaliplatine, le méthotrexate, la capécitabine, l'hydroxyurée, le raltitrexed, l'étoposide et la bléomycine.

## **2.5. Fonction hépatique** [88]

Le foie est le principal site de métabolisation des médicaments, mais également un site de leur élimination. Une altération de la fonction hépatique peut donc avoir des conséquences sur la pharmacocinétique des médicaments. C'est pour cela que les patients sous chimiothérapies, doivent bénéficier d'un bilan hépatique régulier.

Il n'existe pas de marqueur spécifique permettant d'évaluer la fonction hépatique, mais différents marqueurs peuvent être pris en compte pour déterminer s'il y a une perturbation de cette fonction.

L'ALAT, alanine aminotransférase, est une enzyme qui se trouve majoritairement dans les hépatocytes. Elle sera donc augmentée en cas d'atteinte hépatocellulaire, et plus particulièrement en cas de cytolysse hépatique.

L'ASAT, aspartate aminotransférase, se trouve au niveau du foie, mais aussi dans d'autres organes comme le cœur, les muscles squelettiques, le rein, le cerveau, le pancréas, le poumon, les leucocytes et les érythrocytes. Elle est aussi un marqueur de cytolysse hépatique.

La phosphatase alcaline se trouve majoritairement au niveau du foie et des os. C'est un marqueur de cholestase. Cette cholestase peut être intrahépatique (hépatite, cirrhose, toxicité

médicamenteuse, etc) ou extrahépatique (obstacle).

La gamma-GT se trouve dans les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires. C'est aussi un marqueur de cholestase hépatique.

La bilirubine peut se trouver sous deux formes : bilirubine directe ou conjuguée, et bilirubine indirecte ou non conjuguée. La bilirubine conjuguée est un indicateur de la fonction hépatocytaire d'élimination. Son augmentation est donc le reflet d'une cholestase ou d'une atteinte hépatique.

La fonction de synthèse hépatique peut être évaluée grâce au taux de prothrombine et à l'albumine, qui sont diminués en cas d'altération de cette fonction.

Tous ces marqueurs de la fonction hépatique doivent être lus en regard de l'examen clinique et de l'anamnèse du patient.

La fonction hépatique peut être évaluée de manière plus globale grâce au score de Child-Pugh, qui regroupe différentes caractéristiques biologiques et cliniques comme la bilirubine, l'albumine, le taux de prothrombine, l'ascite et l'encéphalopathie.

L'altération de la fonction hépatique peut avoir des conséquences à différents niveaux de la pharmacocinétique des médicaments.

L'absorption peut être diminuée par un déficit de synthèse des sels biliaires.

Une hypoalbuminémie peut modifier la distribution des médicaments, et plus particulièrement augmenter leur taux circulant actif.

Une atteinte hépatique pourra entraîner une altération du métabolisme hépatique, avec un défaut d'élimination.

## **2.6. Autres comorbidités** [89][90]

Les comorbidités sont définies comme des pathologies ou troubles qui co-existent avec la pathologie d'intérêt. Elles ont un intérêt pour la prise en charge de la maladie, et sont en lien avec les complications et la morbi-mortalité.

Nous signalerons, parmi ces comorbidités, les pathologies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, insuffisance vasculaire périphérique), les pathologies neuropsychologiques (maladie cérébrovasculaire, dépression) et les pathologies métaboliques et hormonales (diabète).

Il existe plusieurs méthodes d'évaluation de ces comorbidités. Parmi ces méthodes, nous citerons différents scores comme le CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), le KFC (Kaplan-Feinstein Classification), le CCI (Charlson Comorbidity Index) ou le ICED (Index of Co-Existent Disease), qui ont différents domaines d'applications.

# **ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES FACTEURS INFLUENÇANT L'APPARITION DE TOXICITÉS LORS DE L'UTILISATION DES CHIMIOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES DANS LES CANCERS DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES ET DIGESTIFS**

## **1. Introduction**

L'apparition de toxicités, lors des traitements par chimiothérapie, peut entraîner une diminution des doses administrées, une modification de la chimiothérapie voire un arrêt de celle-ci, ainsi qu'une diminution de la qualité de vie du patient. Il est donc très important de prendre en compte ces toxicités.

La prise en charge du patient se fait sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en fonction des différentes comorbidités et facteurs pouvant influencer les décisions thérapeutiques. Lors de la consultation d'annonce, le médecin expose et remet au patient son Plan Personnalisé de Soins (PPS). Il lui explique ainsi les différentes étapes de sa prise en charge, et les toxicités qui peuvent en découler. Le patient peut ainsi, en toute connaissance, donner son accord.

Des traitements préventifs devront être prévus, si possible, pour diminuer au maximum ces toxicités. Si elles apparaissent malgré ces précautions, elles devront être traitées de manière adéquate. L'éducation du patient à la gestion de ces effets indésirables est primordiale.

De nombreux facteurs entrent en compte dans l'apparition de ces toxicités. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective sur quatre cohortes de patients traités par chimiothérapie pour des cancers des voies aéro-digestives supérieures ou digestifs, au sein du service d'Oncologie médicale du CHU Dupuytren de Limoges. Elle a pour but d'identifier les facteurs pouvant être à risque d'apparition de toxicités.

## **2. Matériel et méthode**

### **2.1. Choix des protocoles de chimiothérapie**

Le choix des protocoles étudiés s'est fait sur le critère de leurs fréquences d'utilisation dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures et digestifs.

Le premier protocole choisi est le protocole FOLFOX (5-Fluorouracile-Oxaliplatine). Comme nous l'avons exposé dans la première partie, ce protocole est utilisé dans de nombreux cancers digestifs, et ce à différents stades de leurs évolutions. Il était donc intéressant de l'inclure dans notre étude.

Le second protocole retenu est le FOLFIRINOX (5-Fluorouracile-Irinotécan-Oxaliplatine). Ce protocole, utilisé également dans les cancers digestifs, présente une gamme beaucoup moins large d'indication. Il a cependant retenu notre attention du fait de l'association de ces trois molécules de chimiothérapies réputée comme fortement toxique.

Pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures, le protocole TPF (Taxotère-Cisplatine-5-Fluorouracile) a été retenu. Il est utilisé en première ligne de traitement. Il nous a donc semblé intéressant d'étudier également une population de patients naïfs de toute chimiothérapie.

Enfin, le protocole Cetuximab-cisplatine-5-fluorouracile a retenu notre attention. En effet, du fait de l'utilisation de chimiothérapies ayant des caractéristiques très différentes, ce protocole peut entraîner des toxicités très diverses, intéressantes à étudier.

Il faut noter que certains de ces protocoles peuvent avoir plusieurs schémas d'administration. Le distinguo entre ces différents schémas de protocoles n'a pas été réalisé pour constituer nos cohortes de patients puisque ce facteur est pris en compte dans l'analyse de nos résultats.

## **2.2. Choix de la population**

Pour constituer chaque cohorte, nous avons pris les 25 derniers patients ayant terminé leur traitement par le protocole choisi au 31 décembre 2012. Pour sélectionner ces patients, nous avons utilisé les bases de prescription informatisées CYTOS et CHIMIO®.

La base de prescription des chimiothérapies CYTOS a été mise en place dans le service d'Oncologie médicale du CHU Dupuytren de Limoges en 1997. Cette base a été créée au sein de notre centre hospitalier. Elle a ensuite été remplacée progressivement par le logiciel de prescription CHIMIO®. Les protocoles de chimiothérapie pour les cancers digestifs ont été validés sur ce logiciel entre septembre 2011 et septembre 2012 selon les localisations des cancers, et pour les protocoles des cancers des voies aéro-digestives supérieures à partir de septembre 2012.

Nous avons donc édité la liste de tous les patients ayant été inclus dans un protocole FOLFOX, FOLFIRINOX, TPF ou Cetuximab-cisplatine-5-fluorouracile, année par année, quel que soit le schéma du protocole. Nous avons ensuite, grâce à une base Excel®, fait une liste de tous les patients avec la date de fin de leur traitement, et ainsi sélectionné les 25 derniers patients ayant terminé leur traitement.

Une fois cette liste de patients constituée, nous avons tout d'abord recueilli les données relatives aux traitements de chimiothérapie, toujours via les bases CYTOS et CHIMIO®. Nous avons donc pu observer que certains patients, malgré leur inclusion dans un protocole, n'avaient pas toujours reçu l'ensemble des molécules prévues dans le protocole. Par exemple, des patients ont été inclus dans un protocole FOLFIRINOX mais n'ont pas reçu d'oxaliplatine. Ces patients ont donc été exclus de notre étude. Ainsi, un nouveau patient a été inclus, par sélection dans notre liste, toujours par ordre chronologique d'arrêt de traitement.

Nous remarquerons que pour le protocole FOLFIRINOX, seul 24 patients ont pu être sélectionnés par cette méthode. En effet, au vu du nombre restreint d'indication de ce protocole, nous n'avons pas plus de patients ayant reçu ce traitement dans notre centre.

Par la suite, nous avons consulté les dossiers médicaux de chaque patient, afin de recueillir les données sur les facteurs et les toxicités apparues au cours de leurs traitements.

### **2.3. Choix des facteurs étudiés** [45] [48] [91] [92] [93] [94] [95] [96] [97]

[98] [99] [100]

Les facteurs qui ont été étudiés, sont des éléments recueillis de manière courante dans la prise en charge des patients atteints de cancers. Nous avons donc mis ces facteurs en regard de la tolérance du traitement.

Le choix des facteurs étudiés a été réalisé par deux approches : nous avons sélectionné des facteurs assez généraux, puis nous avons étudié plus précisément les caractéristiques de chaque chimiothérapie utilisée dans le protocole afin de cibler certains facteurs.

➤ Pour les facteurs généraux, nous avons pris en compte le sexe, l'âge, le performance status. Les comorbidités ont été évaluées, entre autre par le score de Charlson ajusté sur l'âge (Charlson Comorbidity Index age adjusted). Les points ont été attribués de la manière suivante :

- 1 point : 50-60 ans, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, insuffisance vasculaire périphérique, maladie cérébrovasculaire, démence, maladie pulmonaire chronique, maladie du tissu conjonctival, maladie ulcéreuse, hépatopathie, diabète.
- 2 points : 61-70 ans, hémiplégié, maladie rénale modérée à sévère, diabète avec lésion organique, tumeur de toute origine.
- 3 points : 71-80 ans, hépatopathies modérées à sévères.
- 4 points : 81-90 ans.
- 5 points : plus de 90 ans.
- 6 points : Tumeur solide métastatique, VIH.

Nous avons également relevé de manière plus spécifique, les comorbidités cardiaques, les intoxications alcooliques et tabagiques, les facteurs ou antécédents rénaux et les terrains allergiques. L'état nutritionnel a été évalué par la perte de poids, l'albuminémie et/ou l'IMC selon les critères décrits dans notre seconde partie. Nous avons également pris en compte certaines valeurs biologiques comme la clairance de la créatinine selon la formule MDRD pour évaluer la fonction rénale, les taux d'enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, LDH, gammaGT) et de bilirubine totale, bilirubine directe et d'albumine pour évaluer la fonction hépatique, le ionogramme ainsi que la numération formule sanguine et la numération plaquettaire. Nous avons, d'autre part, pris en compte le type de cancer (localisation, métastatique ou non), la ligne de chimiothérapie ainsi que le numéro de cure, le schéma du protocole et les doses cumulées des différentes chimiothérapies utilisées.



➤ Parmi nos quatre protocoles choisis, six molécules de chimiothérapie sont mises en œuvre : le 5-fluorouracile, le cisplatine, l'oxaliplatine, l'irinotécan, le docétaxel et le cetuximab. Nous allons donc décrire ces molécules afin de mieux cibler les facteurs pouvant entrer en jeu, ainsi que les toxicités pouvant en découler.

- Le 5-fluorouracile est un antimétabolite antipyrimidique. Il agit sur l'ADN en bloquant la méthylation de l'uracile en thymine provoquant une inhibition de la synthèse de l'ADN, et sur l'ARN en se substituant à la base uracile provoquant des erreurs de lecture de l'ARN donc une absence de production protéique. Il est mis en œuvre dans de nombreux protocoles de chimiothérapie. Il entre donc en jeu dans les quatre protocoles étudiés. Il est indiqué pour FOLFOX dans de nombreux cancers digestifs, pour FOLFIRINOX dans les cancers colorectaux métastatiques et pancréatiques, pour le protocole TPF en induction pour préservation d'organe des cancers des VADS, et pour le protocole Cetuximab-cisplatine-5-fluorouracile dans les cancers des VADS métastatiques ou en rechute. A noter que lors de l'utilisation du 5-fluorouracile en bolus IV, une association à de l'acide folinique peut être réalisée afin de potentialiser ses effets cytotoxiques. Les toxicités les plus fréquentes sont les mucites et diarrhées, les leucopénies et thrombopénies, les troubles cardiaques à type de douleurs thoraciques ou modification transitoire de l'ECG, les syndromes mains-pieds et les hypersécrétions lacrymales. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, de grossesse ou d'allaitement, de mauvais état nutritionnel, d'hypoplasie médullaire ou d'infection potentiellement sévère. Avant chaque cure, une NFS devra être réalisée. Les patients ayant des antécédents cardiovasculaires ou une intoxication alcool-tabagique devront faire l'objet d'une surveillance cardiovasculaire. La dose de 5-fluorouracile devra être réduite en cas de troubles hépatiques, de leucopénie entre 2 000 et 3 000/mm<sup>3</sup> ou de thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>. Le 5-fluorouracile présente une métabolisation essentiellement hépatique, entre autre par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Il a une demi-vie d'élimination très brève, avec 15% d'élimination hépatique et 60 à 80% d'élimination respiratoire. Les facteurs pouvant ressortir plus particulièrement pour cette molécule sont la fonction hépatique, les comorbidités cardiaques et l'intoxication alcool-tabagique. Le facteur déficit en DPD n'a pas été pris en compte dans notre étude car il n'était mentionné dans aucun dossier. La recherche de ce déficit est réalisée depuis peu en pratique courante, lorsque les patients présentent une toxicité importante lors de la première cure de chimiothérapie.

- Le cisplatine est un sel de platine. C'est un agent alkylant qui exerce son action en formant des adduits (liaisons covalentes) avec l'ADN. Il est indiqué dans les cancers des VADS avec

les protocoles Cetuximab-cisplatine-5-fluorouracile et TPF. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, de grossesse ou d'allaitement, de clairance à la créatinine inférieure à 60 mL/min. Il peut entraîner une insuffisance rénale par nécrose tubulaire aiguë, qui peut être prévenue par une hyperhydratation débutée 8 à 12 heures avant l'administration du cisplatine, et maintenue 24 heures après. Il peut aussi entraîner des nausées et vomissements, une anorexie, une ototoxicité, une myélodépression qui est dose-dépendante et cumulative, une neuropathie périphérique aussi dose-dépendante et cumulative (400 mg/m<sup>2</sup>), ainsi que des troubles hydro-électrolytiques (hypomagnésémie, hypokaliémie, hypocalcémie). Il est donc important de surveiller à minima avant chaque cure la NFS, la fonction rénale et le ionogramme. Le cisplatine forme des liaisons irréversibles avec les protéines plasmatiques (lié à plus de 90%). Il est non métabolisé par le foie, et éliminé par voie urinaire. Les facteurs qui semblent donc important de prendre en compte lors de l'administration du cisplatine sont la fonction rénale et la liaison aux protéines plasmatiques.

- L'oxaliplatine est également un sel de platine. Il est indiqué dans les cancers digestifs avec le protocole FOLFOX, et dans les cancers colorectaux métastatiques et pancréatiques avec le protocole FOLFIRINOX. Il doit être administré avant le 5-fluorouracile. Il est contre indiqué en cas d'hypersensibilité, de grossesse ou d'allaitement, d'insuffisance médullaire avant le premier cycle de chimiothérapie ou d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min). Les principales toxicités sont les nausées, vomissements, diarrhées, mucites et constipation, les neutropénies, thrombopénie, lymphopénies, leucopénies et anémie, les neuropathies périphériques qui sont cumulatives (200 mg/m<sup>2</sup>) et souvent caractérisées par une manifestation au froid, les hypersensibilités, les infections, les hypokaliémies et une asthénie. L'apparition de neurotoxicité doit être surveillée à chaque cure. Elle peut être prévenue par l'administration de gluconate de calcium et de sulfate de magnésium, 30 minutes avant et après la chimiothérapie. Cette pratique est cependant depuis peu controversée, car il semble qu'elle n'aurait pas d'intérêt même si elle ne serait pas délétère. Une contraception efficace pendant le traitement chez l'homme comme chez la femme, ainsi qu'après le traitement pendant 6 mois pour les hommes et 4 mois pour les femmes, est préconisée. Sa pharmacocinétique est caractérisée par une fixation irréversible aux hématies et à l'albumine sérique, un fort métabolisme mais non enzymatique, ainsi qu'une élimination urinaire. Les facteurs à prendre en compte sont donc la fonction rénale, la liaison aux protéines plasmatiques et aux hématies.

- L'irinotécan est un dérivé hémisynthétique de la camptothécine, appartenant à la famille

des inhibiteurs de l'ADN topo-isomérase I. Il est indiqué avec le protocole FOLFIRINOX dans les cancers colorectaux métastatiques et pancréatiques. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, de grossesse ou d'allaitement, de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou d'occlusion intestinale, de bilirubinémie supérieure à 3 fois la normale supérieure, d'insuffisance médullaire sévère et de performance status supérieur à 2. L'irinotécan est non recommandé lorsqu'il existe une insuffisance rénale ou hépatique. Les principales toxicités pouvant survenir sont des diarrhées tardives, un syndrome cholinergique aigu associant diarrhées précoces, hypersudation, crampes abdominales, larmoiement, myosis et hypersalivation, des neutropénies, leucopénies et anémie, des nausées, vomissements et constipation, une asthénie, une alopecie et une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, bilirubine). Le syndrome cholinergique pourra être traité par 0,25 mg de sulfate d'atropine en sous-cutané. Le sulfate d'atropine sera utilisé en prophylaxie après un premier épisode voire systématiquement. Une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et 3 mois après son arrêt. L'irinotécan est métabolisé par une carboxypeptidase en SN38, métabolite plus actif. Celui-ci est ensuite métabolisé en SN38G, métabolite inactif, par glucuronidation de l'UGT1A1. Certains patients peuvent présenter une mutation de l'enzyme UGT1A1 entraînant une augmentation de la toxicité de l'irinotécan, puisqu'il existe un réel rapport entre l'AUC de l'irinotécan et du SN38 et l'apparition de toxicités notamment une hématotoxicité et des diarrhées. L'irinotécan est lié à 65% aux protéines plasmatiques, alors que le SN38 est lié à 95%. Il est éliminé à 33% dans les fèces et à 22% dans les urines. Les facteurs importants seront la fonction hépatique et notamment la bilirubine, la liaison aux protéines plasmatiques, la fonction rénale et le performance status. Nous n'avons pas étudié les déficits en UGT1A1 car cette recherche est réalisée depuis peu en routine, et uniquement lors de toxicités importantes à la première cure de chimiothérapie.

- Le docétaxel appartient à la famille des taxanes. Il favorise l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et inhibe la dépolymérisation, conduisant à une diminution de la tubuline libre. Il désorganise ainsi le réseau intracellulaire des microtubules, essentiel aux fonctions de mitose et d'interphase du cycle cellulaire. Il est indiqué avec le protocole TPF en traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des VADS. Il est contre-indiqué en cas de polynucléaires neutrophiles inférieurs à  $1\ 500/\text{mm}^3$  et d'insuffisance hépatique sévère. Les toxicités pouvant être observées sont des nausées, vomissements, diarrhées et mucites, des neutropénies, thrombopénies et anémie, des hypersensibilités, des troubles cutanés et unguéaux, une alopecie, une rétention hydrique, une neuropathie périphérique et

une asthénie. Le patient doit recevoir une prémédication par un corticoïde oral pendant 3 jours en commençant la veille de l'administration du docétaxel, permettant de diminuer le risque de réaction d'hypersensibilité et de rétention hydrique. Une contraception efficace devra être mise en place pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après pour les hommes. Le docétaxel est fortement lié aux protéines plasmatiques (plus de 95%), et présente une élimination fécale et urinaire. Les facteurs devant être pris en compte seront la fonction hépatique et la liaison aux protéines plasmatiques.

- Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique, IgG1, spécifiquement dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Les voies de signalisation de l'EGFR sont impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire, le cycle cellulaire, l'angiogénèse, la migration et l'invasion cellulaire et le potentiel métastatique des cellules. Le cetuximab est indiqué avec le protocole Cetuximab-cisplatine-5-fluorouracile dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute ou métastatiques. Il faut noter que plus de 90% des patients qui présentent ce type de cancers, sur-expriment l'EGFR sur leur tumeur. Contrairement à son utilisation dans les cancers colorectaux métastatiques, une recherche de mutation du gène KRAS n'est pas nécessaire, la preuve de sa valeur pronostic n'ayant pas été mise en évidence dans les cancers des VADS. Il doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté, avec à disposition un matériel de réanimation, du fait d'un risque important d'entraîner une réaction d'hypersensibilité. Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et une heure après son arrêt. D'autres toxicités sont fréquentes comme des réactions cutanées, des troubles électrolytiques (hypomagnésémie, hypokaliémie, hypocalcémie), des nausées, vomissements, diarrhées et mucites, une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline), des conjonctivites et des maux de tête. Sa pharmacocinétique est dose-dépendante avec une demi-vie d'élimination longue. Elle ne semble pas être influencée par la race, l'âge, le sexe, l'état rénal ou hépatique. Aucune adaptation de dose n'est préconisée pour les populations particulières (patients âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques). Les facteurs qui pourront cependant être retenus seront le performance status et les antécédents cardiovasculaires et respiratoires.

## **2.4. Toxicités étudiées**

Toutes les toxicités qui sont apparues au cours de notre étude ont été prises en compte. Lorsque cela était possible, leur degré de gravité a été gradé selon le Common Toxicity Criteria version 4.0, édité par le National Cancer Institut. Pour les toxicités qui n'étaient pas gradées, seule la notion d'apparition ou de non apparition a été prise en compte. Une exception a été faite pour une toxicité qui n'est pas gradée selon le Common Toxicity Criteria, l'insuffisance rénale. En effet, la définition de l'insuffisance rénale comporte plusieurs niveaux que nous avons gradé de la manière suivante : toxicité de grade 1 pour les insuffisances rénales légères, toxicité de grade 2 pour les insuffisances rénales modérées, toxicité de grade 3 pour les insuffisances rénales sévères et toxicité de grade 4 pour les insuffisances rénales terminales.

## **2.5. Méthode statistique**

Dans chaque protocole étudié et pour chaque toxicité, deux groupes ont été constitués : un groupe composé des cures pour lesquelles la toxicité en question était observée, et un groupe composé des cures pour lesquelles la toxicité n'était pas observée. A partir de ces données, les variables, définies comme des facteurs, ont été comparées entre ces deux groupes.

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur Excel et analysé grâce au logiciel d'analyses statistiques Statview (SAS Institute V5.0) et R (V2.10.1). Concernant la description des variables, les variables quantitatives sont exprimées en nombre, moyenne, médiane, écart-type, minimum et maximum. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage. Pour l'étude des relations entre les différentes variables (analyse bivariée), nous avons utilisé les tests suivants : tests t de Student pour la comparaison des moyennes, Chi<sup>2</sup> de tendance pour les variables qualitatives ordonnées, modèles de régression logistique bivariée pour la comparaison des variables qualitatives et modèles de régression logistique pour l'étude de facteurs prédictifs. Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été fixé à 5%.

### **3. Résultats**

#### **3.1. Groupe FOLFOX**

Pour le groupe FOLFOX, nous avons sélectionné 25 patients dont les traitements par ce protocole se déroulaient entre le 06 octobre 2011 et le 31 décembre 2012. Nos résultats portent sur un nombre total de 171 cures.

Ces patients étaient traités pour différents types de cancers : 48% pour un cancer du côlon (n=12), 8% pour un cancer du rectum (n=2), 8% pour un cancer colorectal (n=2), 16% pour un cancer du pancréas (n=4), 8% pour un cancer de l'estomac (n=2) et 12% pour un cancer de l'œsophage (n=3). Parmi ces patients, 60% (n=15) étaient à un stade métastatique.

Il existe différents schémas d'administration et de posologie pour le protocole FOLFOX. Dans notre étude, nous avons relevé 5 schémas différents :

- FOLFOX4 pour 3 patients (cancers du côlon)

Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1, J2 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> en bolus J1, J2 1200 mg/m <sup>2</sup> en diffuseur sur 44 heures	<i>Tous les 14 jours</i>
--	--------------------------

- FOLFOX4 simplifié pour 14 patients (cancers du côlon, du rectum, colorectal, de l'estomac et de l'œsophage)

Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> en bolus J1 2400 mg/m <sup>2</sup> en diffuseur sur 46 heures	<i>Tous les 14 jours</i>
--	--------------------------

- FOLFOX4 sans J2 pour 4 patients (cancers du pancréas)

Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> en bolus J1 1200 mg/m <sup>2</sup> en diffuseur sur 46 heures	<i>Tous les 14 jours</i>
--	--------------------------

- FOLFOX6 simplifié pour 2 patients (cancers du côlon et du rectum)

Oxaliplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> en bolus J1 2400 mg/m <sup>2</sup> en diffuseur sur 46 heures	<i>Tous les 14 jours</i>
---	--------------------------

- FOLFOX-RT pour 1 patient (cancer de l'œsophage)

Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> en bolus J1 1600 mg/m <sup>2</sup> en diffuseur sur 46 heures	<i>Tous les 14 jours</i>
--	--------------------------

Lors de l'utilisation de ce protocole, des prémédications et co-médications sont administrées. Une prévention des nausées-vomissements est réalisée par l'administration d'aprépitant à 125 mg à J1 et 80 mg à J2 et J3, ainsi que d'ondansétron à 8 mg par voie injectable 15 minutes avant la chimiothérapie ou par voie orale 1 heure avant la chimiothérapie. Une administration de corticoïde, type méthylprednisolone, permet une prévention des nausées-vomissements chimio-induits mais aussi des réactions d'hypersensibilité. Une administration de folinate de calcium est réalisée dans le but de potentialiser les effets du 5-fluorouracile. Nos patients ont également bénéficié d'administration d'1 gramme de gluconate de calcium et de 1,5 gramme de sulfate de magnésium, 30 minutes avant et après l'administration de l'oxaliplatine, afin de prévenir l'apparition de neuropathie périphérique.

Pour 44% des patients (n=11), le protocole FOLFOX était leur première ligne de chimiothérapie, pour 32% des patients (n=8) leur seconde ligne, pour 12% des patients (n=3) leur troisième ligne, pour 4% des patients (n=1) leur quatrième ligne, pour 4% des patient (n=1) leur sixième ligne et pour 4% des patient (n=1) leur septième ligne. Les traitements réalisés en amont sont, pour les cancers colorectaux, LV5FU2, Bevacizumab-FOLFOX, Bevacizumab-FOLFIRI, Bevacizumab-capécitabine, Cetuximab-FOLFIRI, Cetuximab-irinotécan, Panitumumab, Capécitabine, XELOX et FOLFOX, pour les cancers de l'œsophage, Cisplatine-5-fluorouracile, pour les cancers du pancréas, Cisplatine-gemcitabine, GEMOX, Gemcitabine et FOLFIRINOX, et pour les cancers de l'estomac, FOLFIRI, LV5FU2 simplifié-cisplatine, ECX, et Trastuzumab-FOLFOX.

Le nombre de cures réalisées allait de 1 pour tous les patients (100%), 2 pour 24 patients (96%), 3 pour 23 patients (92%), 4 pour 20 patients (80%), 5 pour 17 patients (68%), 6 pour 16 patients (64%), 7 pour 12 patients (48%), 8 pour 11 patients (44%), 9 pour 9 patients (36%), 10 pour 7 patients (28%), 11 pour 5 patients (20%) et à 12 pour 3 patients (12%). Les patients ont réalisés un nombre moyen de 6,84 cures.

Notre population a un âge médian de 67 ans (37-79), avec 36% de plus de 70 ans (n=9), dont 1 seul patient qui a bénéficié d'une évaluation oncogériatrique avant mise sous traitement. Le sex ratio est de 0,79 (11 hommes pour 14 femmes).

Parmi ces patients, 52% (n=13) présentaient une comorbidité cardiovasculaire (HTA, phlébite, arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire, valve cardiaque, maladie de Willebrand, amylose à localisation cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire, hypercholestérolémie, dyslipidémie). Il y a également 20% des patients qui présentent une

intoxication tabagique ou un antécédent d'intoxication tabagique (n=5), et 8% une intoxication alcoolique ou un antécédent d'intoxication alcoolique (n=2). D'autres comorbidités ont été relevées (AVC, ictus amnésique, tuberculose pulmonaire, pneumopathie à répétition, diabète non-insulinodépendant, pancréatites chronique et aiguë, colique néphrétique nécessitant la pose d'une sonde, néphrectomie), conduisant à un score de Charlson moyen de 2,38 avec une valeur médiane de 2. Certaines comorbidités n'ont pas pu être prises en compte dans notre étude (hyper-uricémie, anneau gastrique, maladie de Crohn, dépression, épilepsie, maladie bipolaire, etc).

Nous avons 40% des patients (n=10) qui présentaient une dénutrition avant la mise en place du traitement, et 52% des patients (n=13) qui ont présenté une dénutrition pendant le traitement. Les patients ayant une dénutrition à l'initiation du traitement, présentaient généralement une dénutrition persistant au cours du traitement.

Le performance status était à 0 pour 28% des patients (n=7) au début du traitement, à 1 pour 32% des patients (n=8) et à 2 pour 16% des patients (n=4). Le PS s'est dégradé au cours du traitement pour 48% des patients (n=12).

En début de traitement, 24% des patients (n=6) présentaient une fonction rénale normale (clairance de la créatinine supérieure à 120 mL/min), 32% des patients (n=8) avaient une fonction rénale altérée (clairance de la créatinine entre 90 et 120 mL/min), 28% des patients (n=7) présentaient une insuffisance rénale légère et 16% des patients (n=4) une insuffisance rénale modérée.

Nous avons observé des diminutions de dose pour 7 patients (28%), des arrêts de molécule pour 2 patients (8%) et des arrêts du protocole dus à l'apparition de toxicités pour 3 patients (12%). Les toxicités ont donc eu des conséquences chez 11 de nos patients, soit 44% de notre effectif.



Les toxicités observées sont les suivantes :

	Grades 1-2	Grade 3-4	Tous grades
Neutropénie	10 %	7 %	17 %
Neutropénie fébrile	0 %	0 %	0 %
Anémie	58,48 %	0 %	58,48 %
Thrombopénie	13,5 %	0,5 %	14 %
Nausées	14,6 %	0 %	14,6 %
Vomissements	8,2 %	0 %	8,2 %
Diarrhées	14 %	1,2 %	15,2 %
Constipation	3,5 %	0 %	3,5 %
Anorexie	3 %	0 %	3 %
Mucite	3,5 %	0 %	3,5 %
Hypersensibilité	4 %	0,6 %	4,6 %
Toxicités cutanées	0,6 %	0 %	0,6 %
Asthénie	11,7 %	0 %	11,7 %
Neuropathie périphérique	27,5 %	2,3 %	29,8 %
Infection	-	-	3,5 %
Troubles cardiaques	-	-	0 %

Table 42 : Pourcentages de toxicités par grade dans le groupe FOLFOX.

(Remarque : les infections et les troubles cardiaques ne sont pas gradés)

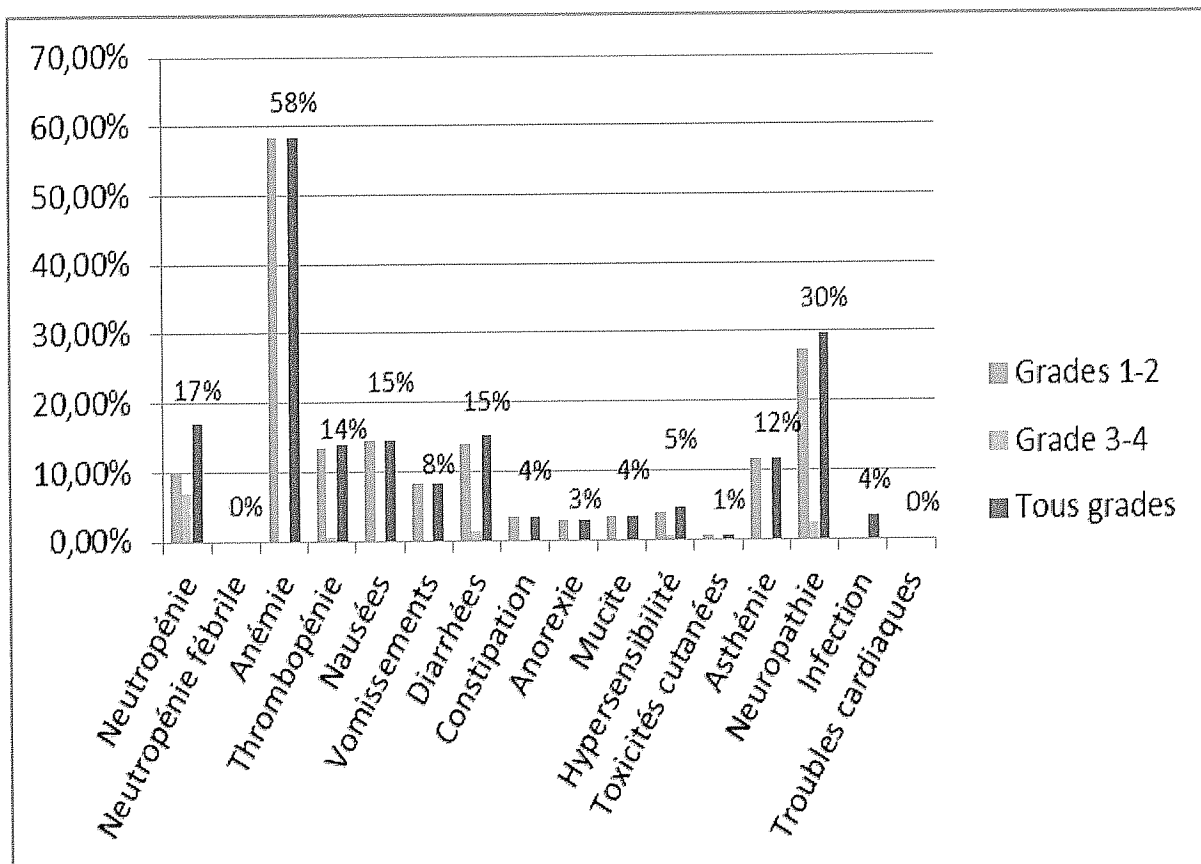


Figure 5 : Répartition des toxicités par type et par grade dans le groupe FOLFOX.

Parmi ces toxicités, nous avons pu observer des relations avec certains facteurs.

- Les neutropénies sont plus fréquentes chez les femmes ( $p=0,0051$ ). Elles sont associées à des taux de gammaGT augmentés ( $p=0,0377$ ), et à des taux de CRP ( $p=0,0031$ ) et de plaquettes ( $p<0,0001$ ) plus bas.

- L'anémie semble apparaître préférentiellement en début de traitement ( $p=0,0075$ ), mais plus fréquemment après plusieurs lignes de chimiothérapie ( $p=0,0085$ ). Les facteurs de risque d'apparition de cette toxicité observés sont un performance status détérioré ( $p=0,0461$ ), une dénutrition ( $p=0,0259$ ), une intoxication alcoolique ( $p=0,0125$ ) et une intoxication tabagique ( $p=0,0004$ ) y compris lorsqu'elle est associée à une intoxication alcoolique ( $p=0,0256$ ). Elle est associée à des taux d'ALAT ( $p=0,0269$ ) et d'albumine ( $p<0,0001$ ) plus bas, et à un taux de phosphatase alcaline ( $p=0,0011$ ) plus élevé. Elle est également en relation avec un taux d'hémoglobine diminué ( $p<0,0001$ ), et avec un nombre de plaquettes ( $p=0,0002$ ) et une CRP ( $p=0,0002$ ) plus élevés.

- Les thrombopénies sont plus fréquentes dans les cancers colorectaux et de l'œsophage ( $p=0,0173$ ). Elles sont associées à des taux d'ASAT ( $p=0,0488$ ) et de gammaGT ( $p=0,0326$ ) plus élevés. Les thrombopénies sont également en relation avec un nombre de leucocytes ( $p=0,0005$ ), de polynucléaires neutrophiles ( $p=0,0002$ ) et de plaquettes ( $p<0,0001$ ) plus faible.

- Les nausées apparaissent plus fréquemment chez les femmes ( $p=0,0031$ ) et sont plus fréquentes en début de traitement ( $p=0,0009$ ) associées à des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p<0,0001$ ) et d'oxaliplatine ( $p<0,0001$ ) plus faibles. Elles sont également en relation avec un nombre de plaquettes plus élevé ( $p=0,0381$ ).

- Les vomissements apparaissent plutôt en début de traitement car ils sont associés à des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p<0,0001$ ) et d'oxaliplatine ( $p<0,0001$ ) plus faibles. Le sexe féminin ( $p=0,0238$ ) et la dénutrition ( $p=0,0481$ ) sont des facteurs de risque d'apparition de cette toxicité.

- Les diarrhées se présentent chez des patients ayant un performance status altéré ( $p=0,0051$ ). Elles apparaissent plutôt en début de traitement puisqu'elles sont associées à des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p=0,0102$ ) et d'oxaliplatine ( $p<0,0001$ ) plus faibles. Elles sont également en relation avec un taux de phosphatase alcaline plus élevé ( $p=0,0073$ ) et d'albumine plus faible ( $p=0,0185$ ). L'alcool ressort comme un facteur de risque d'apparition de cette toxicité ( $p<0,0001$ ).

- La constipation apparaît majoritairement chez des patients ayant un performance status altéré ( $p < 0,0001$ ) et un score de Charlson supérieur ou égal à 2 ( $p = 0,0015$ ). Elle est plus fréquente pour les cancers du côlon et du pancréas ( $p = 0,0213$ ). Elle est en relation avec un IMC augmenté ( $p = 0,0392$ ), dont la valeur moyenne est de 27,41, caractéristique d'un surpoids. Elle semble apparaître préférentiellement en début de traitement puisqu'elle est associée à des doses cumulées d'oxaliplatine plus faibles ( $p = 0,0111$ ). Elle est également associée à des taux d'ALAT ( $p < 0,0001$ ), d'ASAT ( $p < 0,0001$ ) et de gammaGT ( $p = 0,0016$ ) plus faibles.

- L'anorexie apparaît plus fréquemment chez les patients plus âgés ( $p = 0,0482$ ), ayant un performance status détérioré ( $p = 0,0005$ ) et avec un score de Charlson augmenté et plus particulièrement lorsqu'il est supérieur ou égal à 5 ( $p = 0,0023$ ). Elle semble également apparaître préférentiellement en début de traitement puisqu'elle est associée à des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p < 0,0001$ ) et d'oxaliplatine ( $p = 0,0084$ ) plus faibles. Elle est aussi en relation avec un taux d'hémoglobine diminué ( $p = 0,0049$ ).

- Les mucites sont associées à un IMC élevé ( $p = 0,0043$ ), avec une valeur moyenne de 32,77 correspondant à une obésité. Elles sont également en relation avec un taux d'ALAT ( $p < 0,0001$ ), ASAT ( $p = 0,0245$ ), et de gammaGT ( $p < 0,0001$ ) plus bas, et avec un taux de bilirubine directe ( $p < 0,0001$ ) plus élevé. Elles sont associées à un taux d'hémoglobine ( $p = 0,0066$ ) plus bas.

- L'hypersensibilité apparaît plus fréquemment en première-deuxième ou sixième-septième lignes de chimiothérapie ( $p < 0,0001$ ), dans les formes métastatiques ( $p = 0,0307$ ), chez des patients âgés ( $p = 0,0459$ ) et de sexe masculin ( $p = 0,0293$ ). Elle apparaît après plusieurs cures de chimiothérapie puisqu'elle est associée à des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p = 0,0189$ ) et d'oxaliplatine ( $p = 0,0169$ ) plus élevées. En effet, certains de nos patients ont présenté des réactions d'hypersensibilité à l'oxaliplatine, qui se sont manifestées après leur énième cure de chimiothérapie par FOLFOX ou lorsque le FOLFOX était ré-introduit. Elle est également associée à des taux d'ALAT ( $p < 0,0001$ ), d'ASAT ( $p < 0,0001$ ), de gammaGT ( $p = 0,0048$ ), de bilirubine totale ( $p = 0,0092$ ), et de phosphatase alcaline ( $p = 0,0011$ ) plus bas.

- L'asthénie se retrouve majoritairement chez les patients de sexe féminin ( $p = 0,0072$ ) et ayant un performance status détérioré ( $p = 0,0167$ ). Elle semble également apparaître plus fréquemment en début de traitement, puisqu'elle est associée à des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p = 0,0008$ ) et d'oxaliplatine ( $p = 0,0014$ ) plus faibles. Elle est également en relation avec une bilirubine directe plus basse ( $p = 0,0121$ ) et avec un IMC plus élevé

( $p=0,0329$ ) dont la valeur moyenne est de 27,93, correspondant à un surpoids.

- La neuropathie périphérique apparaît plus particulièrement, dans notre étude, dans les deux premières lignes de chimiothérapie ( $p=0,0009$ ), et est ainsi associée à des doses cumulées de 5-fluorouracile plus faibles ( $p=0,0099$ ). Pourtant, sa fréquence augmente avec le nombre de cures réalisées ( $p=0,0259$ ), caractérisant un facteur cumulatif. Elle est en relation avec un taux de gammaGT plus bas ( $p=0,0393$ ), ainsi qu'avec des taux de LDH ( $p=0,0006$ ), de bilirubine totale ( $p=0,0397$ ) et d'albumine ( $p=0,0405$ ) plus élevés. Les intoxications alcooliques ( $p=0,0157$ ) et tabagiques ( $p=0,0092$ ) sont des facteurs de risque d'apparition de cette toxicité.

- Les infections semblent apparaître préférentiellement en début de traitement puisqu'elles sont associées à des doses cumulées de 5-fluorouracile plus basses ( $p=0,0002$ ). L'intoxication tabagique apparaît comme un facteur de risque lorsqu'elle est associée à l'alcool ( $p=0,0299$ ).

➤ Nos données d'observation sont insuffisantes pour les neutropénies fébriles (pas d'observation), les toxicités cutanées (1 événement) et les troubles cardiaques (pas d'observation).

### **3.2. Groupe FOLFIRINOX**

Comme indiqué précédemment, nous n'avons pu sélectionner que 24 patients pour le groupe FOLFIRINOX. Ces patients ont été traités par ce protocole entre le 07 novembre 2006 et 23 octobre 2012, ce qui représente un nombre total de 124 cures de chimiothérapie.

Ce protocole est employé dans les cancers pancréatiques pour 83% des patients (n=20), et plus rarement dans les cancers colorectaux métastatiques, dont 12% des patients avaient un cancer du côlon (n=3), et 4% un cancer colorectal (n=1). 54% des patients (n=13) étaient à un stade métastatique de la maladie.

Pour 59% des patients (n=14), ce protocole était leur première ligne de chimiothérapie, pour 25% des patients (n=6) leur seconde ligne, pour 4% des patients (n=1) leur troisième ligne, pour 4% des patients (n=1) leur cinquième ligne, et pour 8% des patients (n=2) leur sixième ligne. Les patients ayant un cancer du pancréas avaient pu bénéficier en traitements antérieurs de protocoles tels que la gemcitabine en hebdomadaire ou le FOLFOX. Pour les patients atteints de cancers colorectaux, de nombreux protocoles ont été utilisés en lignes antérieures comme le FOLFOX, le FOLFIRI, le XELIRI, le Cetuximab-FOLFIRI, le Bevacizumab-FOLFIRI, le Bevacizumab-FOLFOX et le Cetuximab-irinotécan.

Les 24 patients ont réalisé 1 cure de chimiothérapie (100%), 19 patients (79%) 2 cures, 18 patients (75%) 3 cures, 17 patients (71%) 4 cures, 9 patients (37%) 5 cures, 9 patients (37%) 6 cures, 8 patients (33%) 7 cures, 8 patients (33%) 8 cures, 6 patients (25%) 9 cures, 3 patients (12%) 10 cures, 3 patients (12%) 11 cures, et 1 patient (4%) 12 cures. Nous avons donc un nombre moyen de 5,17 cures.

Il existe, tout comme pour le protocole FOLFOX, plusieurs schémas d'administration et de posologie pour ce protocole. Cependant, un seul schéma a été observé dans notre étude :

Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> J1	<i>Tous les 14 jours</i>
Irinotécan 180 mg/m <sup>2</sup> J1	
Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1	
5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> en bolus à J1	
2400 mg/m <sup>2</sup> en diffuseur sur 46 heures.	

Lors de la mise en œuvre de ce protocole, des prémédications et co-médications sont réalisées. Une prévention des nausées-vomissements est réalisée par l'administration d'aprépitant à 125 mg à J1 et 80 mg à J2 et J3, ainsi que d'ondansétron à 8 mg par voie injectable 15 minutes avant la chimiothérapie ou par voie orale 1 heure avant la chimiothérapie. Une administration de corticoïde, type méthylprednisolone, permet une prévention des nausées-vomissements chimio-induits mais aussi des réactions

d'hypersensibilité. Une administration de 0,25 mg d'atropine est réalisée 15 minutes avant l'administration de l'irinotécan, afin de prévenir l'apparition de syndrome cholinergique. Une administration de folinate de calcium est réalisée dans le but de potentialiser les effets du 5-fluorouracile. Nos patients ont également bénéficié d'administration d'1 gramme de gluconate de calcium et de 1,5 gramme de sulfate de magnésium, 30 minutes avant et après l'administration de l'oxaliplatine, afin de prévenir l'apparition de neuropathie. Une administration de G-CSF a également été réalisée après chaque cure de chimiothérapie, afin de prévenir l'apparition de neutropénie.

La population étudiée avait un âge médian de 64 ans, avec un minimum de 43 ans et un maximum de 78 ans. Nous avons recensé 6 patients (25%) de plus de 70 ans, aucun n'ayant bénéficié d'une évaluation oncogériatrique avant mise sous traitement. Le sex ratio était de 1 (12 hommes pour 12 femmes).

Les comorbidités des patients ont été évaluées par le score de Charlson. Différentes comorbidités ont ainsi été décrites (infarctus du myocarde, insuffisance veineuse, diabète, migraine, tuberculose pulmonaire, bronchite à répétition, angiocholite, cholécystectomie, colite néphrétique, néphrectomie), donnant un score de Charlson d'une valeur médiane de 2 avec une valeur moyenne de 1,82. Nous nous sommes ensuite plus particulièrement intéressé à certaines comorbidités comme les comorbidités cardiaques (hypertension artérielle, troubles du rythme dont fibrillation auriculaire, angor, infarctus du myocarde, insuffisance veineuse, dyslipidémie) qui touchent 42% de nos patients (n=10), l'intoxication tabagique ou un antécédent d'intoxication tabagique qui touche 25% de nos patients (n=6) et l'intoxication alcoolique ou un antécédent qui touche 17% de nos patients (n=4). Certaines comorbidités n'ont pas pu être prises en compte dans notre étude car trop nombreuses et diverses (dépression, ostéoporose, hypothyroïdie, éventration, sarcoïdose...). Il faut noter que pour deux patients, ce cancer est un second cancer (suite à un cancer du sein ou de la prostate). 28% des patients (n=7) présentaient une dénutrition avant le début du traitement, et 33% (n=8) ont présenté une altération de l'état nutritionnel au cours de leur traitement.

Nous avons observé que 17% de nos patients (n=4) avaient une bonne fonction rénale en début de traitement, 46% (n=11) une altération de la fonction rénale, 25% (n=6) une insuffisance rénale légère, et 8% (n=2) une insuffisance rénale modérée. Nous n'avons pas de données pour un patient. Une altération de la fonction rénale a été observée chez 21% des patients (n=5) au cours de leur traitement.

Avant de débiter leur traitement, 46% des patients avaient un performance status à 0 (n=11), 33% (n=8) à 1 et 4% (n=1) à 2. Nous n'avons pas de données pour 4 de nos patients. Au cours du traitement, 58% des patients (n=14) ont présenté une altération de leur PS.

Au cours de notre étude, nous avons observé 17% de diminutions de dose (n=4), aucun arrêt de molécule et 25% d'arrêts de protocole (n=6) pour cause de toxicité. Les toxicités ont eu des conséquences dans le traitement de 9 de nos patients (37,5%).

Les toxicités observées sont :

	<b>Grades 1-2</b>	<b>Grade 3-4</b>	<b>Tous grades</b>
Neutropénie	2,42 %	4,84 %	7,26 %
Neutropénie fébrile	0 %	0,81 %	0,81 %
Anémie	73,4 %	12,1 %	85,5 %
Thrombopénie	5,65 %	2,42 %	8,07 %
Nausées	10,48 %	6,45 %	16,93 %
Vomissements	4,84 %	4,84 %	9,68 %
Diarrhées	23,49 %	3,23 %	26,72 %
Constipation	5,65 %	0 %	5,65 %
Anorexie	3,23 %	0 %	3,23 %
Mucite	3,23 %	2,42 %	5,65 %
Hypersensibilité	0 %	0 %	0 %
Toxicités cutanées	0,81 %	0 %	0,81 %
Asthénie	16,94 %	7,26 %	24,2 %
Neuropathie périphérique	16,94 %	0,81 %	17,75 %
Infection	-	-	2,42 %
Troubles cardiaques	-	-	1,61 %

**Table 43** : Pourcentages de toxicités par grade dans le groupe FOLFIRINOX.  
(Remarque : les infections et les troubles cardiaques ne sont pas gradés)

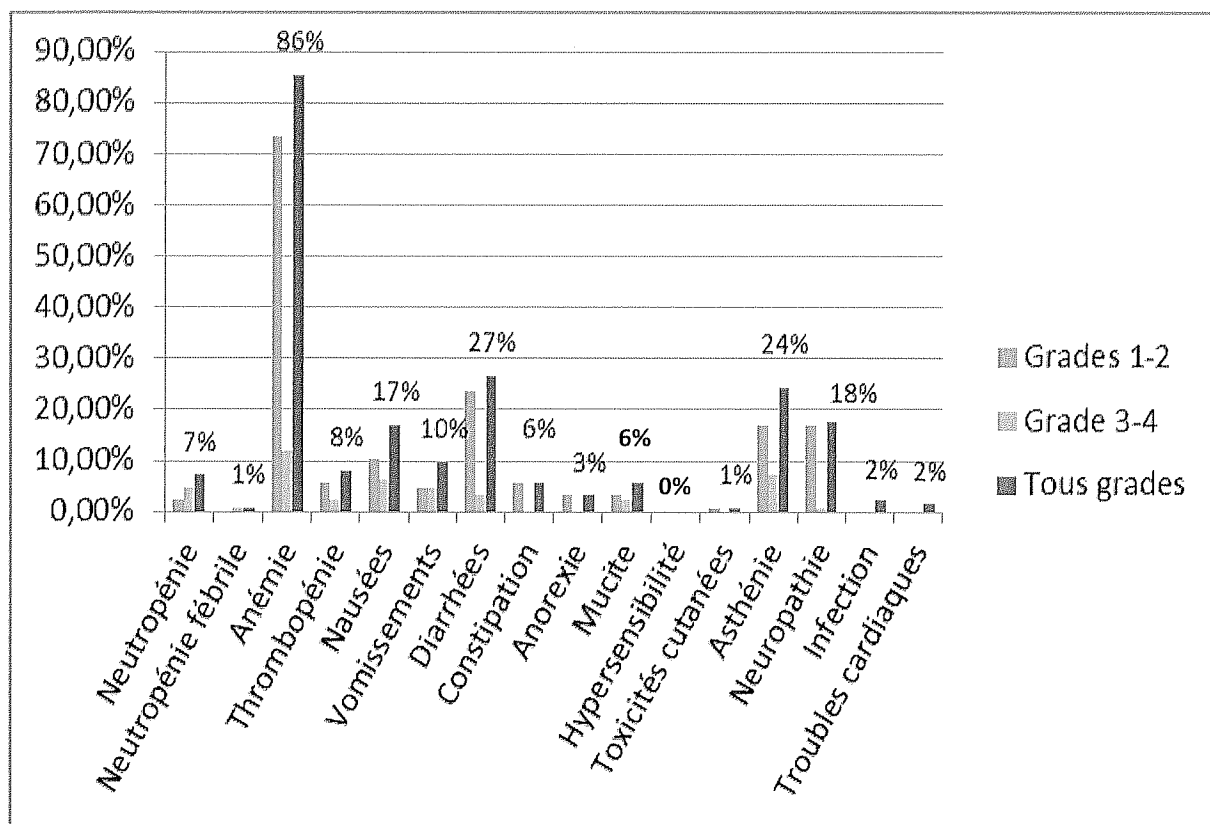


Figure 6 : Répartition des toxicités par type et par grade dans le groupe FOLFIRINOX.

Ces toxicités ont été mises en relation avec différents facteurs.

- Les neutropénies semblent se manifester dans les quatre premières cures ( $p=0,0175$ ), ce qui explique qu'elles sont corrélées avec des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p=0,0007$ ), d'oxaliplatine ( $p=0,0476$ ) et d'irinotécan ( $p=0,0161$ ) faibles. Elles sont en relation avec un taux d'hémoglobine plus faible ( $p=0,042$ ).
- L'anémie apparaît, dans notre étude, à partir de la troisième cure de chimiothérapie ( $p<0,0001$ ), expliquant le fait qu'elle soit associée à des doses cumulées d'oxaliplatine ( $p=0,0006$ ) et d'irinotécan ( $p=0,0328$ ) plus élevées. Elle est également en relation avec un taux d'hémoglobine ( $p<0,0001$ ) diminué, des leucocytes ( $p=0,0061$ ), des polynucléaires neutrophiles ( $p=0,0339$ ) et des plaquettes ( $p=0,0199$ ) moins nombreux.
- Les thrombopénies semblent apparaître en début de traitement car elles sont en relation avec des doses cumulées d'irinotécan faibles ( $p=0,0002$ ). Elles sont associées à une diminution du taux d'hémoglobine ( $p=0,0079$ ). Elles sont également associées à une augmentation du taux de LDH ( $p=0,0045$ ). Enfin, l'intoxication tabagique ou un antécédent d'intoxication tabagique ( $p=0,0095$ ) semble être un facteur de risque d'apparition de cette toxicité.



- Les nausées semblent apparaître chez les patients plus jeunes ( $p=0,0499$ ). Elles semblent apparaître dans les trois premières cures de chimiothérapies ( $p=0,0442$ ), donc lors d'administration de doses cumulées de 5-fluorouracile plus faibles ( $p=0,0049$ ). Elles sont également associées à un taux d'albumine plus élevé ( $p=0,0347$ ).
- Les vomissements sont associés à la présence de métastase(s) ( $p=0,0328$ ). Ils semblent, d'autre part, apparaître dans les quatre premières cures ( $p=0,0048$ ), étant ainsi associés à des doses cumulées de 5-fluorouracile plus faibles ( $p=0,0382$ ). Enfin, ils sont associés à un taux d'ALAT ( $p=0,0086$ ) et de chlore ( $p=0,0231$ ) plus faibles.
- Les diarrhées sont associées à un taux d'ASAT ( $p=0,01$ ) et un taux de chlore ( $p=0,0407$ ) plus bas, et à une CRP plus élevée ( $p=0,0282$ ). L'intoxication tabagique ou à un antécédent d'intoxication tabagique ( $p=0,0134$ ) ressort comme un facteur de risque.
- La constipation est associée à un score de Charlson plus élevé ( $p=0,0366$ ). Il semble que la constipation apparait plutôt en début de traitement du fait de l'association avec des doses cumulées de 5-fluorouracile plus faibles ( $p=0,0141$ ). La constipation est également associée à un taux de sodium ( $p=0,0263$ ) et de chlore ( $p=0,0455$ ) plus bas.
- L'anorexie est en relation avec un IMC diminué ( $p<0,0001$ ). Elle semble, d'autre part, plus présente en début de traitement, puisqu'elle est associée à des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p=0,0002$ ), d'oxaliplatine ( $p=0,0001$ ) et d'irinotécan ( $p<0,0001$ ) plus faibles.
- Pour les mucites, leur apparition semble se produire plutôt en début de traitement du fait de leur association avec des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p<0,0001$ ), d'oxaliplatine ( $p=0,0257$ ) et d'irinotécan ( $p<0,0001$ ) plus faibles. Elles sont aussi associées à une diminution du taux d'albumine ( $p=0,0287$ ). La présence d'intoxication tabagique ou d'un antécédent d'intoxication tabagique ( $p=0,0458$ ) ressort comme un facteur pouvant influencer l'apparition de mucites.
- L'asthénie semble plus importante dans les cancers du pancréas ( $p=0,0498$ ), puisqu'elle est observée dans 28% des cures réalisées par les patients présentant ce cancer, contre 10% dans les cancers colorectaux. Elle est également associée à une diminution de l'IMC ( $p=0,011$ ). Elle est en relation avec des doses cumulées d'irinotécan plus faibles ( $p=0,0476$ ), ce qui pourrait faire penser qu'elle est plus présente ou plus décrite par les patients en début de traitement. Elle est aussi en relation avec un taux de lymphocytes diminué ( $p=0,0295$ ).
- La neuropathie périphérique semble apparaître de manière plus prononcée chez les personnes plus âgées ( $p<0,0001$ ). Dans notre étude, d'importantes doses cumulées

d'oxaliplatine n'apparaissent pas comme un facteur de risque d'apparition de neuropathies. Cependant, des doses cumulées élevées de 5-fluorouracile ( $p=0,0377$ ), et d'irinotécan ( $p=0,0484$ ) ressortent, quant à elles, comme des facteurs d'apparition de cette toxicité. Il y a donc bien un facteur cumulatif qui est mis en évidence pour cette toxicité. Elle est aussi associée à une diminution du taux de lymphocytes ( $p=0,0257$ ), ainsi qu'à un taux de phosphatase alcaline ( $p<0,0001$ ) et de bilirubine directe ( $p=0,003$ ) plus bas. Nous noterons que les patients ne présentant pas cette toxicité, avaient des taux de phosphatase alcaline et de bilirubine directe légèrement au-dessus des valeurs normales. Elle est également en relation avec un taux de sodium ( $p=0,0417$ ) et de calcium ( $p=0,0015$ ) plus bas, et avec une CRP peu augmentée ( $p=0,0294$ ).

- Les infections semblent apparaître plus fréquemment en début de traitement puisqu'elles sont associées à des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p=0,0002$ ), d'oxaliplatine ( $p=0,0396$ ) et d'irinotécan ( $p=0,0002$ ) plus faibles. Les patients ayant un performance status supérieur ou égal à 2 ( $p=0,0048$ ) semblent être plus sensibles aux infections. La relation avec un taux d'hémoglobine ( $p=0,0375$ ) et un nombre de plaquettes ( $p=0,0167$ ) diminués, montre que la toxicité hématologique des chimiothérapies a un impact sur la survenue d'infections.

➤ Les données se sont révélées insuffisantes pour les neutropénies fébriles pour lesquelles nous n'avons qu'un événement au cours de notre étude, l'hypersensibilité pour laquelle nous n'avons pas d'observation, les toxicités cutanées pour lesquelles nous n'avons qu'une observation et les troubles cardiaques pour lesquels nous n'avons observé que deux événements.

### **3.3. TPF**

Pour le protocole TPF, nous avons pu recueillir les données pour 25 patients qui ont été traités entre le 29 août 2011 et le 05 décembre 2012. Nos résultats portent sur 70 cures de chimiothérapie.

Ce traitement est utilisé en première ligne non métastatique des cancers des VADS (n=25). Dans notre étude, nous avons pu observer diverses localisations comme 24% d'atteintes du sinus piriforme (n=6), 12% d'atteintes du pharynx (n=3), 12% d'atteintes de l'amygdale (n=3), 12% d'atteintes de l'épiglotte (n=3), mais aussi des atteintes sus-glottique (n=2), des cordes vocales (n=2), du larynx (n=2), de la langue (n=2), du cavum (n=1) et du voile du palais (n=1). Le protocole utilisé était le suivant :

T : Docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> J1

P : Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> J1

F : 5-Fluorouracile 3750 mg/m<sup>2</sup> en diffuseur sur 120 heures

*Tous les 21 jours*

Parmi nos 25 patients, un seul a eu son cisplatine sur trois jours (25 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant trois jours).

Ce traitement est associé à une prémédication par corticoïde sur trois jours commençant la veille de la chimiothérapie. Une prophylaxie anti-émétique pour chimiothérapie hautement émétisante comprenant de l'ondansétron 8 mg à prendre par voie orale 1 heure avant la chimiothérapie ou par voie injectable 15 minutes avant, ainsi que de l'aprépitant 125 mg à J1 puis 80 mg à J2 et J3 a été administrée. Tous les patients ont bénéficié d'une prophylaxie des neutropénies par G-CSF, à la suite de chaque cure de chimiothérapie.

Ce protocole est généralement mis en place sur 3 cures d'induction, avant chirurgie avec préservation d'organe. Nous avons noté que 100% des patients avaient reçu 1 cure (n=25), 88% 2 cures (n=22) et 84% 3 cures (n=21). Il y a cependant 8% des patients (n=2) qui ont reçu une cure supplémentaire en attente de la chirurgie.

Notre population a un âge médian de 59 ans (46-73), avec 8% de patients de plus de 70 ans (n=2). Aucun patient n'a bénéficié d'une évaluation oncogériatrique avant la mise en place du traitement. Le sex ratio est de 7,33 (22 hommes pour 3 femmes).

Les comorbidités (cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, athérome, pontage aorto-coronarien, diabète non-insulinodépendant, cirrhose) ont été évaluées par le score de Charlson qui a, dans notre étude, une valeur médiane de 2 et une moyenne de 1,64. Nous avons recueilli de manière plus particulière, les

comorbidités cardiaques (HTA, infarctus du myocarde, greffe cardiaque, cardiopathie ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, athérome, pontage aorto-coronarien) qui représentent 40% de nos patients (n=10). Nous avons également observé que 92% de nos patients présentaient une intoxication tabagique ou un antécédent d'intoxication tabagique (n=23), et 56% une intoxication alcoolique ou un antécédent (n=14). Parmi eux, 52% présentaient une intoxication alcoolo-tabagique ou un antécédent (n=13). Nous n'avons observé aucune comorbidité rénale, et aucun terrain allergique chez nos 25 patients. Certains antécédents n'ont pas pu être pris en compte (dépression, ostéoporose, côlon irritable, phlegmon de la gorge, amygdalectomie, calcul de la glande sous-maxillaire, etc).

20% de nos patients présentaient une dénutrition avant la mise en place du traitement (n=5), et 8% pour lesquels une dénutrition a été observée au cours du traitement (n=2).

Le performance status était de 0 pour 60% des patients (n=15) en début de traitement, et de 1 pour 32% d'entre eux (n=8). Nous n'avons pas de donnée pour 2 de nos patients. Au cours du traitement, 28% des patients ont présenté une détérioration de leur PS (n=7).

Nos patients avaient une fonction rénale normale en début de traitement dans 28% des cas (n=7), altérée dans 40% des cas (n=10), et une insuffisance rénale légère dans 24% des cas (n=6). Nous n'avons pas de donnée pour 2 de nos patients. Une altération de cette fonction rénale a été observée chez 32% des patients au cours de leur traitement (n=8).

Lors de cette étude, nous avons observé\* 4% de diminution de dose (n=1), aucun arrêt d'une molécule et 12% d'arrêt du protocole (n=3) pour cause de toxicités. Les toxicités ont engendré des conséquences pour la prise en charge de 4 de nos patients (16%).

Les toxicités observées dans notre population sont les suivantes :

	Grades 1-2	Grade 3-4	Tous grades
Neutropénie	0 %	1,43 %	1,43 %
Neutropénie fébrile	2,86 %	0 %	2,86 %
Anémie	54,29 %	0 %	54,29 %
Thrombopénie	1,43 %	0 %	1,43 %
Nausées	12,86 %	0 %	12,86 %
Vomissements	8,57 %	0 %	8,57 %
Diarrhées	8,57 %	0 %	8,57 %
Constipation	0 %	0 %	0 %
Anorexie	8,57 %	0 %	8,57 %
Mucite	4,28 %	1,43 %	5,71 %
Hypersensibilité	1,43 %	0 %	1,43 %
Toxicités cutanées	5,71 %	0 %	5,71 %
Toxicités unguéales	0 %	0 %	0 %
Asthénie	17,14 %	0 %	17,14 %
Insuffisance rénale	7,14 %	2,86 %	10 %
Neuropathie périphérique	5,71 %	0 %	5,71 %
Troubles de l'audition	-	-	4,28 %
Infection	-	-	8,57 %
Troubles cardiaques	-	-	10 %

Table 44 : Pourcentages de toxicités par grade dans le groupe TPF.

(Remarque : les troubles de l'audition, les infections et les troubles cardiaques ne sont pas gradés ; même si l'insuffisance rénale ne se grade pas en terme de toxicité, nous avons classé en toxicité de grade 1 les insuffisances rénales légères, en grade 2 les insuffisances rénales modérées, en grade 3 les insuffisances rénales sévères et en grade 4 les insuffisances rénales terminales).

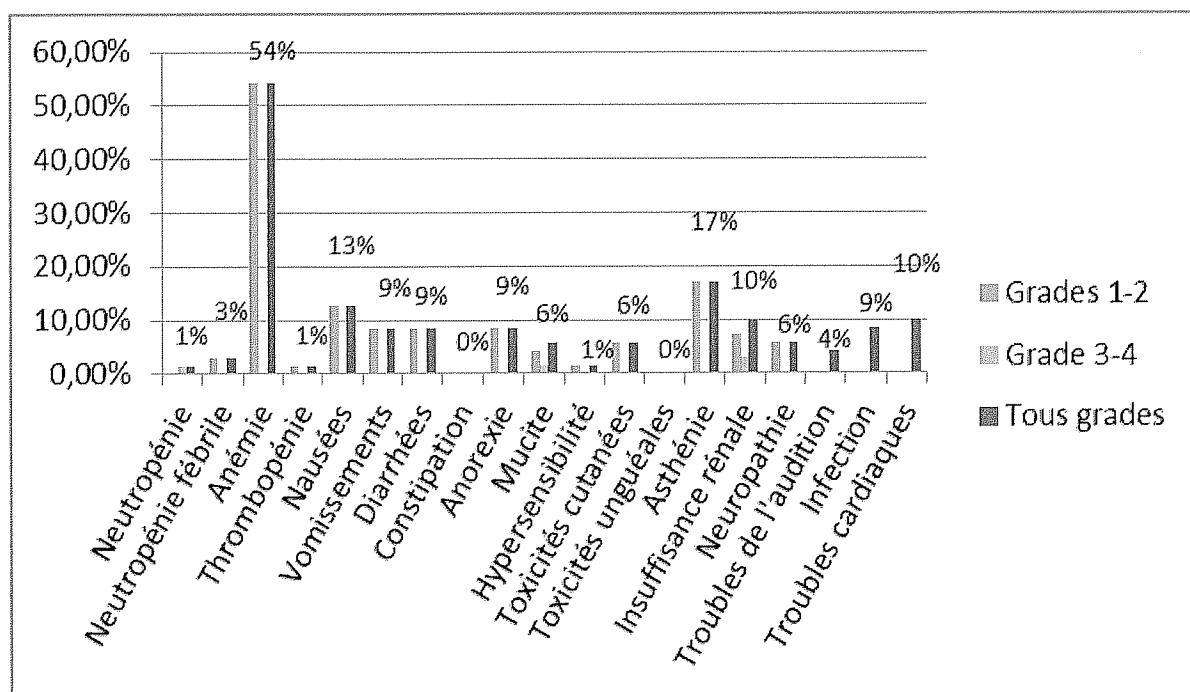


Figure 7 : Répartition des toxicités par type et par grade dans le groupe TPF.

Nous avons ensuite analysé les associations entre ces toxicités et différents facteurs.

- Les neutropénies fébriles semblent apparaître plus fréquemment chez les patients plus âgés ( $p=0,0117$ ). Elles sont associées à une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles ( $p<0,0001$ ) et de leucocytes ( $p=0,007$ ). Elles sont également en relation avec un taux de phosphatase alcaline plus bas ( $p<0,0001$ ).
- L'anémie apparaît plus fréquemment en fin de traitement ( $p<0,0001$ ) avec une association à des doses cumulées de 5-fluorouracile plus faibles ( $p<0,0001$ ). Elle est associée à un taux d'hémoglobine diminué ( $p<0,0001$ ). Elle est également en relation avec des taux d'ASAT ( $p=0,0162$ ), de bilirubine totale ( $p=0,0205$ ), et d'albumine ( $p=0,0277$ ) plus bas. La dénutrition ( $p=0,016$ ) et l'intoxication alcoolique ou un antécédent ( $p=0,0489$ ) sont retrouvées comme des facteurs de risque d'apparition d'anémie.
- Les nausées apparaissent chez des patients ayant un IMC plus bas ( $p=0,0338$ ). Elles sont également associées à des taux d'ASAT ( $p=0,0466$ ) et de bilirubine directe ( $p=0,0233$ ) plus bas. Elles sont, d'autre part, en relation avec une CRP ( $p=0,0311$ ) peu augmentée.
- Les vomissements se présentent chez des patients ayant un IMC plus bas ( $p=0,0055$ ). Ils sont associés à un taux d'ASAT également plus bas ( $p=0,005$ ).
- Les diarrhées apparaissent de manière plus fréquente chez les patients ayant un score de Charlson supérieur ou égal à 2 ( $p=0,0451$ ). Elles sont associées à une CRP ( $p=0,0008$ ) et à un taux de LDH ( $p=0,0011$ ) plus bas, ainsi qu'à des taux plus élevés d'albumine ( $p=0,0492$ ) et de chlore ( $p<0,0001$ ).
- L'anorexie se retrouve chez des patients plus âgés ( $p=0,032$ ), avec un IMC plus bas ( $p=0,0296$ ). Elle semble également être plus décrite en début de traitement puisqu'elle est associée à des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p=0,0141$ ), de docétaxel ( $p=0,0137$ ) et de cisplatine ( $p=0,0137$ ) plus faibles.
- Les mucites sont associées à un taux de LDH plus bas ( $p=0,022$ ). Elles sont aussi en relation avec un nombre de lymphocytes plus élevé ( $p=0,0285$ ).
- L'insuffisance rénale apparaît de manière prépondérante chez des patients ayant un performance status augmenté ( $p=0,0466$ ). Elle est associée à une calcémie corrigée plus basse ( $p=0,0036$ ). L'intoxication tabagique apparaît comme un facteur de protection ( $p=0,0233$ ), y compris lorsqu'elle est associée à une intoxication alcoolique ( $p=0,0209$ ), mais le faible nombre de données pour les patients non fumeurs nous laissent penser que ce résultat est non concluant.

- La neuropathie périphérique est associée à un taux de phosphatase alcaline plus bas ( $p=0,0038$ ), et à un taux de sodium plus élevé ( $p=0,0246$ ).

- Les troubles de l'audition semblent apparaître chez des patients plus jeunes ( $p<0,0001$ ) avec un score de Charlson de 0 ( $p=0,0079$ ), et ayant un IMC plus bas ( $p=0,0269$ ). Ils sont en relation avec une bilirubine totale plus basse ( $p=0,0222$ ).

- Les infections semblent apparaître préférentiellement en début de traitement, puisqu'elles sont associées à des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p=0,0381$ ), de docétaxel ( $p=0,0384$ ) et de cisplatine ( $p=0,0384$ ) plus faibles. L'intoxication tabagique ( $p=0,0149$ ), y compris lorsqu'elle est associée à une intoxication alcoolique ( $p=0,0341$ ) semble être un facteur de protection.

- Les troubles cardiaques apparaissent, dans notre étude, plutôt en début de traitement puisqu'ils sont associés à des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p=0,0262$ ), de docétaxel ( $p=0,0258$ ) et de cisplatine ( $p=0,0258$ ) plus faibles. La dénutrition apparaît comme un facteur de risque d'apparition de ce type de troubles ( $p=0,027$ ).

➤ Nous n'avons pas observé de relation entre l'asthénie et les différents facteurs, sachant que nous avons 12 observations.

➤ Nos données sont insuffisantes pour mettre en évidence des relations entre les neutropénies (1 événement), les thrombopénies (1 événement), la constipation (pas d'observation), les toxicités unguéales (pas d'observation), les toxicités cutanées (1 événement), l'hypersensibilité (1 événement), et les différents facteurs étudiés.

### **3.4. Groupe Cetuximab-Cisplatine-5-Fluorouracile**

Enfin, notre étude a porté sur 25 patients ayant reçu le protocole Cetuximab-cisplatine-5-fluorouracile. Ces traitements se sont déroulés entre le 24 mars 2010 et le 31 août 2012. Ceci représente un nombre total de 78 cures de chimiothérapie avec 208 jours de traitement (J1, J8 et J15).

Tous ces patients étaient atteints d'un cancer des VADS avec différentes localisations. Les principales sont 28% d'atteintes de la langue (n=7), 20% d'atteintes du sinus piriforme (n=5), 16% d'atteintes de l'amygdale (n=4), 12% d'atteintes du plancher buccal (n=3), puis des atteintes épiglottiques, sus-glottiques, rétro-auriculaires, du voile du palais et de la commissure intermaxillaire. 56% des patients présentaient une forme métastatique (n=14).

Pour 36% des patients (n=9), ce protocole était une première ligne de chimiothérapie, et pour 64% d'entre eux une seconde ligne (n=16). Les lignes antérieures, pour les patients traités en seconde ligne dans notre étude, étaient Cisplatine-5-fluorouracile, Cisplatine-radiothérapie, Cetuximab-radiothérapie et TPF.

92% des patients ont eu 1 cure de chimiothérapie (n=23) car 2 patients ont fait une réaction d'hypersensibilité au cetuximab empêchant l'administration de la chimiothérapie, 76% (n=19) 2 cures, 48% (n=12) 3 cures, 36% (n=9) 4 cures, 36% (n=9) 5 cures, et 24% (n=6) 6 cures. Les patients ont donc réalisé un nombre moyen de 3,12 cures. Nous avons observé 15% d'annulations de J8 et J15 de cetuximab (n=12), et 6% d'annulations de J15 uniquement (n=5). Le cisplatine a été réalisé sur 3 jours pour 40% des patients (n=10).

Un seul schéma d'administration a été observé :

Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> dose de charge puis 250 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15 Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 4000 mg/m <sup>2</sup> en diffuseur sur 96 heures	<i>Tous les 21 jours</i>
---	--------------------------

Certaines prémédications et co-médications sont mises en œuvre. Une prévention des nausées-vomissements est réalisée par l'administration d'aprépitant à 125 mg à J1 et 80 mg à J2 et J3, ainsi que d'ondansétron à 8 mg par voie injectable 15 minutes avant la chimiothérapie ou par voie orale 1 heure avant la chimiothérapie. Une administration de corticoïde, type méthylprednisolone, permet une prévention des nausées-vomissements chimio-induits mais aussi des réactions d'hypersensibilité. Une hyperhydratation est réalisée afin de faciliter l'élimination du cisplatine, par l'administration de 1L de glucose 5% sur 3 heures puis de 1L de NaCl 0,9% sur 3 heures répétée une fois, à débiter avant l'administration du cisplatine.



Cette population présentait un âge médian de 62 ans (38-78), avec 28% des patients de plus de 70 ans (n=7). Aucun d'entre eux n'a bénéficié d'une évaluation oncogériatrique avant traitement. Le sex ratio est de 11,5 (23 hommes pour 2 femmes).

Les comorbidités observées (insuffisance cardiaque, angor, infarctus du myocarde, insuffisance veineuse, bronchopneumopathie obstructive chronique, pancréatite, diabète insulino-dépendant et non-insulino-dépendant) donnaient un score de Charlson moyen de 2,18 avec une valeur médiane de 2. 48% de nos patients (n=12) présentaient une comorbidité cardiaque (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, angor, fuite mitrale, pontage aorto-coronarien, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, insuffisance veineuse, artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs, hypercholestérolémie). Certaines comorbidités n'ont pas été prises en compte dans notre étude (épilepsie, gastrectomie, diverticulose colique, amygdalectomie, neuropathie alcoolique, psoriasis...). Nous remarquons que ce cancer est un second cancer pour 4 patients (2 cancers de la vessie, 1 cancer du poumon et un cancer du pancréas). Aucun terrain allergique, facteur de risque ou antécédent rénal n'a été noté. 80% des patients (n=20) présentaient une intoxication tabagique ou un antécédent d'intoxication tabagique, 60% (n=15) une intoxication alcoolique ou un antécédent. Parmi eux, 48% présentaient une intoxication alcool-tabagique ou un antécédent (n=12). 48% des patients (n=12) présentaient une dénutrition avant de débuter leur traitement, et 20% (n=5) ont présenté une altération de l'état nutritionnel pendant le traitement.

Le performance status était de 0 pour 44% de nos patients (n=11), de 1 pour 44% de nos patients (n=11) et de 2 pour 4% de nos patients (n=1), au début du traitement. Nous n'avons pas de donnée pour 2 de nos patients. Le PS s'est détérioré au cours du traitement pour 40% d'entre eux (n=10).

La fonction rénale des patients était normale en début de traitement pour 36% d'entre eux (n=9), altérée pour 24% (n=6), en insuffisance rénale légère pour 32% (n=8) et en insuffisance rénale modérée pour 8% (n=2). La fonction rénale s'est trouvée altérée au cours du traitement dans 48% des cas (n=12).

Notre étude a mise en évidence 12% de diminution de dose (n=3), 24% d'arrêt d'une molécule (n=6) et 28% d'arrêt du protocole (n=7) pour cause de toxicités. La prise en charge des patients a donc été modifiée pour 16 d'entre eux, soit 64% de notre population.

Ces différentes toxicités observées sont exposées dans le tableau suivant :

	Grades 1-2	Grade 3-4	Tous grades
Neutropénie	3,37 %	2,88 %	6,25 %
Neutropénie fébrile	0 %	1,44 %	1,44 %
Anémie	60,61 %	0,5 %	61,11 %
Thrombopénie	1,44 %	0 %	1,44 %
Nausées	10,58 %	0 %	10,58 %
Vomissements	4,81 %	0 %	4,81 %
Diarrhées	7,69 %	0 %	7,69 %
Constipation	3,85 %	0 %	3,85 %
Anorexie	3,85 %	0,48 %	4,33 %
Mucite	20,19 %	4,33 %	24,52 %
Hypersensibilité	0,48 %	0,96 %	1,44 %
Toxicités cutanées	2,88 %	0 %	2,88 %
Eruption acnéiforme	31,73 %	0 %	31,73 %
Toxicités unguéales	0,48 %	0 %	0,48 %
Asthénie	16,83 %	1,92 %	18,75 %
Insuffisance rénale	3,36 %	1,44 %	4,8 %
Neuropathie périphérique	0,96 %	0 %	0,96 %
Troubles de l'audition	-	-	0,96 %
Infection	-	-	2,88 %
Troubles cardiaques	-	-	0,48 %

Table 45 : Pourcentages de toxicités par grade dans le groupe Cetuximab-cisplatine-5-fluorouracile.

(Remarque : les troubles de l'audition, les infections et les troubles cardiaques ne sont pas gradés ; même si l'insuffisance rénale ne se grade pas en terme de toxicité, nous avons classé en toxicité de grade 1 les insuffisances rénales légères, en grade 2 les insuffisances rénales modérées, en grade 3 les insuffisances rénales sévères et en grade 4 les insuffisances rénales terminales).

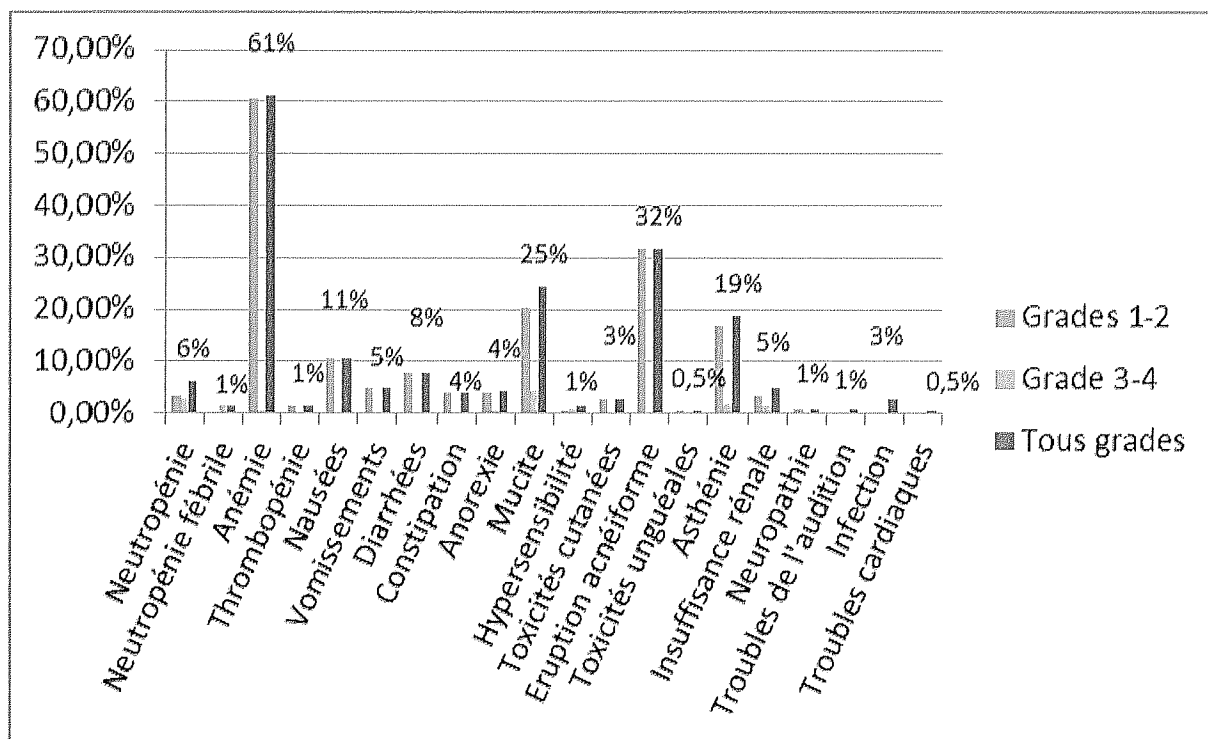


Figure 8 : Répartition des toxicités par type et par grade dans le groupe Cetuximab-cisplatine-5-fluorouracile.

Ces toxicités ont été mises en relation avec différents facteurs.

- Les neutropénies sont plus présentes chez les femmes ( $p=0,0195$ ), dans notre étude. Elles sont associées à une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles ( $p=0,0113$ ) et de leucocytes ( $p=0,0047$ ) avant l'administration de la chimiothérapie. Elles sont également en relation avec un taux de phosphatase alcaline plus bas ( $p=0,0249$ ).

- L'anémie semble apparaître plus fréquemment lors de la énième cure de chimiothérapie ( $p=0,0002$ ), et est ainsi associée à des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p<0,0001$ ), de cisplatine ( $p<0,0001$ ) et de cetuximab ( $p<0,0001$ ) plus élevées. Elle est également plus fréquente en seconde ligne de chimiothérapie ( $p=0,0023$ ). Elle apparaît chez les patients ayant un performance status détérioré ( $p=0,0005$ ), avec un IMC plus bas ( $p=0,0031$ ). L'intoxication alcoolique ou un antécédent d'intoxication alcoolique ressort comme un facteur de risque ( $p=0,0269$ ), y compris lorsqu'elle est associée à une intoxication tabagique ou un antécédent ( $p=0,0272$ ). Elle est en relation avec des taux d'ALAT ( $p=0,0008$ ), d'ASAT ( $p=0,0115$ ), de bilirubine totale ( $p<0,0001$ ) plus bas, ainsi qu'à un taux de LDH ( $p=0,0069$ ) plus élevé. Elle est, d'autre part, en relation avec des plaquettes ( $p=0,0208$ ) plus nombreuses, une CRP ( $p=0,0415$ ) plus haute, et avec un taux d'hémoglobine diminué ( $p<0,0001$ ).

- Les thrombopénies sont associées à des taux d'ASAT ( $p=0,0009$ ), de LDH ( $p=0,0401$ ), de phosphatase alcaline ( $p<0,0001$ ) et d'albumine ( $p=0,0012$ ) plus bas. Elles sont également associées à une CRP ( $p=0,0298$ ) peu augmentée.
- Les nausées sont plus fréquentes chez les femmes ( $p=0,0002$ ). Elles sont également associées à un nombre de leucocytes plus bas ( $p=0,0495$ ). L'intoxication tabagique ou un antécédent d'intoxication tabagique semble être un facteur de protection ( $p=0,0113$ ) y compris lorsqu'elle est associée à une intoxication alcoolique ou un antécédent ( $p=0,015$ ). Le fait d'avoir des métastases semble aussi être un facteur de protection ( $p=0,042$ ).
- Les vomissements sont associés à un taux de sodium plus élevé ( $p=0,0154$ ). Les facteurs intoxication tabagique ou antécédent ( $p=0,0224$ ), d'intoxication alcoolique ou antécédent ( $p=0,0151$ ), ainsi que l'association tabac et alcool ( $p=0,0189$ ) semblent être des facteurs de protection de l'apparition de vomissements.
- Les diarrhées, dans notre étude, sont plus observées chez les patients plus âgés ( $p=0,0359$ ), ayant une première ligne de chimiothérapie ( $p=0,0297$ ) et un performance status supérieur ou égal à 1 ( $p=0,0014$ ). Elles sont également associées avec des taux d'ALAT plus bas ( $p=0,011$ ). Elles sont aussi en relation avec une diminution du taux de calcium ( $p=0,0242$ ).
- La constipation est associée à des taux d'ASAT ( $p=0,0005$ ), de gammaGT ( $p=0,0072$ ) et de bilirubine totale ( $p=0,0038$ ) plus bas.
- L'anorexie est associée à un taux de phosphatase alcaline plus élevé ( $p=0,04857$ ).
- Les mucites sont plus fréquentes chez les femmes ( $p<0,0001$ ) et chez les patients ayant un performance status supérieur ou égal à 1 ( $p=0,0239$ ). Nous observons des proportions d'apparition différentes selon le type de cancer ( $p=0,0017$ ). Il faut cependant noter que le nombre d'observations est très variable selon le type de cancer, ne permettant pas de déterminer si un cancer ou un autre est plus à risque. Les mucites sont également associées à des taux de bilirubine totale ( $p=0,0199$ ) et directe ( $p=0,0009$ ) plus bas.
- Les toxicités cutanées sont associées à des taux de LDH ( $p<0,0001$ ) et de gammaGT ( $p=0,0001$ ) plus bas. Nous remarquons que les patients n'ayant pas présenté ces toxicités, présentent des taux moyens de LDH et de gammaGT supérieurs à la normale.
- Les éruptions acnéiformes sont plus fréquentes, dans notre étude, chez les patients jeunes ( $p<0,0001$ ), de sexe féminin ( $p=0,0063$ ), et ayant un faible score de Charlson (les éruptions acnéiformes se sont présentées dans 80% des cas chez des patients ayant un score de Charlson de 0). Elles sont associées à des taux d'ALAT ( $p=0,0001$ ), d'ASAT ( $p=0,003$ ) et de bilirubine

totale ( $p=0,0199$ ) plus élevés. Les éruptions acnéiformes sont également en relation avec un nombre de plaquettes plus bas ( $p=0,0004$ ). L'intoxication tabagique ou un antécédent d'intoxication tabagique ( $p=0,001$ ), y compris en association avec une intoxication alcoolique ou un antécédent ( $p=0,0012$ ), ainsi que la présence de métastases ( $p=0,0035$ ) semblent être des facteurs de protection dans l'apparition d'éruptions acnéiformes.

- L'asthénie apparaît, dans notre étude, de manière plus fréquente lors de la énième cure de chimiothérapie ( $p=0,0033$ ), associée ainsi à des doses cumulées de cetuximab ( $p=0,0056$ ), de cisplatine ( $p=0,0037$ ) et de 5-fluorouracile ( $0,0114$ ) plus importantes. Elle apparaît également de manière plus fréquente dans certains types de cancers ( $p=0,0062$ ), mais le nombre de catégories différentes et le faible nombre de données recueillies nous laissent penser qu'on ne peut pas réellement l'associer à ce facteur. La toxicité hématologique des chimiothérapies semble avoir un impact sur l'asthénie puisqu'elle est associée à des leucocytes ( $p=0,0156$ ), des polynucléaires neutrophiles ( $p=0,0366$ ) et des plaquettes ( $p=0,0377$ ) moins nombreux. Elle est également en relation avec un IMC plus élevé ( $p=0,0136$ ) avec une valeur moyenne de 23,5.

- L'insuffisance rénale est associée à des taux d'ALAT ( $p=0,0344$ ), de gammaGT ( $p<0,0001$ ) et de phosphatase alcaline ( $p=0,0321$ ) plus bas.

- Nous n'avons pas observé d'association de facteur avec les infections.

➤ Certaines toxicités sont peu observées. Pourtant quelques données sont exploitables.

- Nous avons observé 2 troubles auditifs qui apparaissent plus fréquemment chez les personnes âgées ( $p<0,0001$ ). Ils sont associés avec une diminution de l'IMC ( $p=0,0028$ ) avec une valeur moyenne de 17,83. Ils sont également en relation avec un taux de LDH ( $p<0,0001$ ) plus bas.

- La neuropathie périphérique apparaît à un stade avancée du traitement puisqu'elle est associée à un nombre de cures important ( $p=0,0037$ ), et à des doses cumulées de cisplatine ( $p<0,0001$ ) et de 5-fluorouracile ( $p=0,0013$ ) importantes. Malgré les 2 observations faites, cette donnée est cohérente avec les données de la littérature, puisque cette toxicité est dose dépendante et cumulative.

- Les réactions d'hypersensibilité, apparaissant généralement à la première cure de chimiothérapie, sont associées à des doses cumulées de 5-fluorouracile ( $p=0,0328$ ) et de cetuximab ( $p<0,0001$ ) plus faibles. Dans notre étude, deux réactions d'hypersensibilité se sont produites lors du passage du cetuximab à la première cure. Elles sont également associées des taux de bilirubine totale ( $p=0,0069$ ) et de phosphatase alcaline ( $p=0,0272$ ) plus bas.

➤ Nos données sont insuffisantes pour étudier l'association des neutropénies fébriles (3 événements), des toxicités unguéales (1 seul événement) et des troubles cardiaques (1 seul événement), avec les différents facteurs.

## **4. Discussion**

### **4.1. Interprétation des résultats**

Notre étude a donc porté sur quatre populations ayant reçu des traitements différents, dans des contextes différents.

Pour nos 25 patients ayant reçu un protocole FOLFOX, les facteurs qui sont ressortis de cette étude sont :

- L'âge est un facteur prédisposant à l'apparition d'anorexie qui est déjà souvent présente chez les patients âgés, mais aussi de réactions d'hypersensibilité qui peuvent avoir des conséquences plus graves sachant que ces patients sont déjà fragilisés .

- Le sexe féminin ressort comme un facteur prédictif de neutropénie, d'asthénie, de nausées et de vomissements. Ce facteur est bien décrit dans la littérature comme étant à prendre en compte dans les NVCI, comme nous l'avons mentionné dans notre seconde partie.

Le sexe masculin ressort, quant à lui, comme un facteur prédictif d'apparition de réactions d'hypersensibilité.

- Un performance status détérioré apparaît comme un facteur de risque d'apparition d'anémie, de diarrhée, de constipation, d'anorexie et d'asthénie.

- Un score de Charlson augmenté est associé à l'anorexie et à la constipation. Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients ayant des comorbidités pré-existantes, ont une activité physique moindre, pouvant entraîner ces deux toxicités.

- Les patients en surpoids présentent plus fréquemment une constipation et une asthénie, probablement pour des raisons d'activité physique plus faible. Les mucites sont, quant à elles, plus décrites chez les patients obèses.

- La dénutrition est un facteur de risque d'apparition d'anémie et de vomissements. La dénutrition entraîne une altération de l'état général et une diminution de l'albumine sérique. Certains médicaments se lient à cette albumine, la dénutrition peut majorer la toxicité des médicaments. Nous avons ainsi observé une association entre la diminution de l'albumine sérique et l'apparition d'anémie et de diarrhées.

- La présence de métastases semble influencer l'apparition de réactions d'hypersensibilité.

- Les cancers du côlon et du pancréas ressortent comme des facteurs d'apparition de constipation. La constipation est une toxicité des chimiothérapies, mais également une conséquence de la pathologie cancéreuse.

- Certaines toxicités doivent être plus surveillées en début de traitement comme l'anémie, les nausées, vomissements, diarrhées, constipation, l'asthénie et les infections. Nous noterons que l'anémie apparaît aussi plus fréquemment lors de la énième ligne de chimiothérapie. D'autres toxicités comme la neuropathie périphérique qui a un caractère dose-dépendant et cumulatif, et les réactions d'hypersensibilité qui se sont développées vis-à-vis de l'oxaliplatine après plusieurs cures de chimiothérapies ou lors de sa réintroduction dans une énième ligne de chimiothérapie, apparaissent plus tardivement.

- Le tabac est un facteur de risque d'apparition d'anémie, de neuropathie et d'infection. L'alcool est un facteur de risque d'apparition d'anémie, de diarrhées et de neuropathie périphérique. Nous noterons que l'alcool est elle-même pourvoyeuse de neuropathie.

- Nous avons noté l'augmentation d'au moins une enzyme hépatique (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, LDH ou gammaGT) ou de la bilirubine totale ou directe comme facteur d'apparition de neutropénies, anémie, thrombopénies, diarrhées, mucites et neuropathie périphérique. Le 5-fluorouracile est fortement métabolisé par le foie. Une altération de la fonction hépatique peut donc majorer sa toxicité. Toutes ces toxicités peuvent être liées au 5-fluorouracile, sauf la neuropathie périphérique qui peut être expliquée par une diminution de production des protéines plasmatiques auxquelles est fortement lié l'oxaliplatine, entraînant une majoration de sa toxicité.

- Une augmentation de la CRP est associée à l'apparition d'anémie. Ces deux entités biologiques sont des conséquences de la maladie cancéreuse, ce qui peut expliquer leur association.

- Nous avons observé une diminution du nombre de plaquettes lors de l'apparition de neutropénies, ce qui peut s'expliquer par le fait que les neutropénies apparaissent préférentiellement chez les patients présentant un bilan hématologique détérioré avant l'administration de la chimiothérapie. De même, une diminution du nombre de plaquettes, de leucocytes et du taux d'hémoglobine sont associés à l'apparition de thrombopénies. Une diminution du taux d'hémoglobine est associée à l'apparition d'anémie, d'anorexie et de mucites.

➤ Nous n'avons pas observé d'influence du schéma de protocole employé.

Pour le protocole FOLFIRINOX, nous avons recueilli des données sur 24 patients, obtenant des associations entre les toxicités et les facteurs suivants :

- Les patients âgés semblent plus à risque de développer une neuropathie périphérique. Les



patients jeunes, quant à eux, présentent plus de nausées, corroborant les données de la littérature, indiquant que les patients de moins de 55 ans sont plus à risque de développer des nausées-vomissements.

- Les patients ayant un performance status détérioré sont plus sensibles aux infections.
- Les patients ayant un score de Charlson augmenté présentent plus de constipation. Cette donnée peut être expliquée, comme c'est le cas dans l'étude FOLFOX, par une probable diminution de l'activité physique de ces patients, favorisant la constipation.
- Les patients présentant une diminution de l'IMC sont plus à risque d'apparition d'anorexie et d'asthénie. En effet, la diminution de l'IMC caractérise une dénutrition provoquée par l'anorexie, et ayant pour conséquence une asthénie. Les patients présentant une diminution de l'albumine sérique sont plus à risque d'apparition de mucite. En effet, une diminution du taux d'albumine sérique peut être le reflet d'une dénutrition. Or la mucite peut entraîner une dénutrition par la difficulté d'alimentation qu'elle engendre. D'autre part, certains médicaments étant fortement liés à l'albumine, comme l'irinotécan ou l'oxaliplatine, une diminution de leurs concentrations peut entraîner une majoration de leurs toxicités.
- Les cancers du pancréas semblent être plus pourvoyeurs d'asthénie que les cancers colorectaux.
- Les métastases ressortent comme un facteur de risque d'apparition des vomissements.
- Le tabac apparaît comme un facteur de risque d'apparition de thrombopénies, de diarrhées et de mucites. L'apparition de diarrhées peut s'expliquer par le fait que le tabac possède déjà des effets diarrhéiques. Les mucites, quant à elles, peuvent s'expliquer par le fait que les fumeurs ont souvent un état bucco-dentaire détérioré.
- Les neutropénies, thrombopénies, nausées, vomissements, constipation, anorexie, mucites, asthénie et infections doivent être plus surveillés en début de traitement car plus présents à cette période dans notre étude.

Au contraire, l'anémie et la neuropathie périphérique apparaissent plus volontiers lorsque le traitement est avancé. Le caractère cumulatif de la neuropathie périphérique, décrit dans la littérature, apparaît bien dans notre étude.

- L'altération de la fonction hépatique, déterminée par une augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine, semble favoriser l'apparition de thrombopénies.
- Une altération du bilan hématologique favorise, logiquement, l'apparition de toxicités hématologiques telles que les neutropénies, thrombopénies et l'anémie. Nous avons aussi

observé que l'anémie et les thrombopénies favorisaient l'apparition d'infections. La toxicité hématologique des chimiothérapies semble donc avoir un impact sur le développement des infections. D'autre part, une diminution du nombre de lymphocytes ressort comme un facteur de risque d'asthénie et de neuropathie périphérique.

- Nous avons également noté qu'une diminution de la calcémie favorise l'apparition de neuropathie périphérique. Le calcium est connu pour jouer un rôle dans cette toxicité, d'où son administration sous forme de gluconate de calcium en prévention de la neuropathie périphérique.

Les patients traités par TPF ont présenté moins de toxicités que dans nos trois autres populations. Ceci peut s'expliquer par le fait que ce sont des patients plus jeunes, en première ligne de traitement, non métastatiques. Nous avons tout de même relevé des relations entre les toxicités apparues et les facteurs étudiés :

- Les patients plus âgés présentaient plus fréquemment des neutropénies fébriles et des anorexies. Les troubles de l'audition sont apparus en revanche chez des patients plus jeunes.

- Les patients ayant un score de Charlson augmenté ont plus de risque de présenter des diarrhées.

- Un performance status détérioré ressort comme un facteur de risque d'apparition d'une insuffisance rénale.

- La dénutrition apparaît comme un facteur de risque d'anémie et de troubles cardiaques.

- Un IMC plus bas, sans pour autant entrer dans les caractéristiques d'une dénutrition, favorise l'apparition de nausées, vomissements, anorexie et troubles de l'audition.

- Nous avons observé que l'anorexie, les infections et les troubles cardiaques apparaissent préférentiellement en début de traitement. L'anémie, quant à elle, apparaît plutôt lorsque le traitement est avancé.

- L'alcool apparaît comme un facteur de risque d'anémie.

- Les patients ayant un bilan hématologique altéré, avec diminution des différentes lignées, sont plus à risque d'apparition d'anémie et de neutropénies fébriles.

- Les patients ayant une chlorémie augmentée présentent plus fréquemment des diarrhées. L'augmentation de la chlorémie peut être due à une déshydratation engendrée par les diarrhées.

- Les patients ayant une calcémie corrigée diminuée présentent plus fréquemment des

insuffisances rénales. Ceci s'explique par le fait qu'une insuffisance rénale provoque une hypocalcémie.

Enfin, pour nos 25 patients traités par Cetuximab-cisplatine-5-fluorouracile, nous avons pu observer les relations suivantes :

- Les patients plus âgés présentent plus fréquemment des diarrhées et des troubles de l'audition. Les troubles de l'audition sont souvent déjà présents, et facilement majorés par le cisplatine. Les patients plus jeunes, quant à eux, ont présenté plus d'éruptions acnéiformes.
- Le fait d'être une femme est un facteur prédictif d'apparition de neutropénie, nausées, mucites et éruptions acnéiformes. Nous remarquerons que les données de la littérature décrivent également une association entre le sexe féminin et les nausées.
- Les patients ayant un performance status détérioré sont plus à risque de développer une anémie, des diarrhées ou des mucites.
- Un IMC diminué est un facteur de risque d'apparition d'anémie et de troubles de l'audition. Nous remarquerons que les quelques observations de troubles de l'audition faites dans notre étude ce sont portées sur des personnes âgées. Or les personnes âgées ont souvent un IMC diminué, ce qui expliquerait cette association entre la diminution de l'IMC et les troubles de l'audition.
- Les métastases apparaissent, dans notre étude, comme un facteur de protection des nausées et des éruptions acnéiformes.
- Nous avons observé plus de diarrhées en première ligne de chimiothérapie. Les réactions d'hypersensibilité se sont déclenchées à la première cure de chimiothérapie, lors de l'administration du cetuximab, contre-indiquant généralement une réintroduction de ce dernier. Par contre, nous avons observé que l'anémie, l'asthénie et la neuropathie périphérique apparaissaient plutôt lorsque le traitement était avancé. En effet, l'asthénie se majore généralement à chaque cure de chimiothérapie, et la neuropathie avec l'accumulation des doses de chimiothérapie comme le cisplatine.
- L'alcool apparaît comme un facteur de risque d'anémie. Il est cependant un facteur de protection des vomissements, corroborant les données de la littérature. Il ressort également comme un facteur de protection des éruptions acnéiformes.
- Le tabac apparaît, dans notre étude, comme un facteur de protection des nausées et vomissements.

- L'altération de la fonction hépatique, avec l'augmentation d'au moins une enzyme hépatique (ALAT, ASAT, phosphatase alcaline, LDH, gammaGT) ou de la bilirubine, est un facteur d'apparition d'anorexie et d'éruptions acnéiformes. Le cetuximab, bien connu pour provoquer ces éruptions acnéiformes, n'est pas connu pour avoir un métabolisme hépatique. L'altération de la fonction hépatique semble pourtant bien avoir un impact sur le développement de cette toxicité.

- Une altération du bilan hématologique, avec diminution des différentes lignées, apparaît comme un facteur d'apparition de neutropénies, anémie et asthénie. La diminution du nombre de leucocytes semble favoriser l'apparition de nausées. La diminution du nombre de plaquettes semble favoriser l'apparition d'éruptions acnéiformes.

- Une diminution de la CRP est associée à l'apparition d'anémie, qui sont deux marqueurs non spécifiques de la pathologie cancéreuse.

- Une augmentation de la natrémie est associée à l'apparition de vomissements. En effet, l'augmentation de la natrémie peut être un reflet d'une déshydratation engendrée par les vomissements.

Nous remarquons que pour nos quatre populations, l'anémie est une toxicité très présente. En effet, l'anémie est une toxicité des chimiothérapies, mais également une conséquence du cancer bien connue. L'étude de son impact nous a paru importante, malgré le fait qu'il est difficile d'imputer son apparition à l'utilisation des chimiothérapies.

Certains résultats, pour lesquels nous n'avons pas trouvé d'explication logique, semblent être des concours de circonstance, étant donné que nos quatre études ont porté sur un faible nombre de patients, avec pour certaines toxicités très peu d'observations faites.

Cette étude fait donc ressortir des facteurs d'apparition de toxicités bien connus. Nous avons, entre autre, observé plus de nausées-vomissements chez les femmes et chez les patients jeunes. L'alcool joue, quant à lui, un rôle protecteur dans ce type de toxicité. Les patients âgés présentent plus fréquemment des toxicités comme l'anorexie, la neuropathie périphérique ou les diarrhées. L'altération du bilan hématologique est un facteur de risque d'apparition de toxicités hématologiques. La neuropathie et l'anémie apparaissent à un stade avancé du traitement. L'alcool et le tabac sont des facteurs de risque d'apparition de neuropathie périphérique. Un performance status détérioré engendre plus de toxicités comme l'anémie et

les troubles digestifs. La dénutrition entraîne également une majoration des toxicités telles que l'anémie, les diarrhées et les mucites. Les réactions d'hypersensibilité au cetuximab apparaissent dès la première cure de chimiothérapie.

Pour certaines données, il serait intéressant de prolonger notre étude. En effet, certaines relations facteur-toxicité ne sont pas décrites dans la littérature. Les éruptions acnéiformes apparaissent plus fréquemment chez les femmes jeunes et lors de bilans hépatiques perturbés. Les neutropénies sont plus observées chez les femmes. Nous avons observé une association entre un performance status détérioré et une insuffisance rénale. Le surpoids ou l'obésité semble favoriser l'apparition de constipation, asthénie et mucites. Le tabac apparaît comme un facteur de risque d'anémie, de thrombopénies et d'infections, et l'alcool comme un facteur de risque d'anémie. Les troubles digestifs et les infections sont plus décrits en début de traitement.

## **4.2. Limites de l'étude**

Nous noterons que notre étude présente différentes limites.

Le nombre de sujets inclus dans chaque groupe de protocole a été choisi de manière arbitraire. En effet, pour avoir un nombre de données suffisant pour chaque toxicité afin d'obtenir des tests statistiques suffisamment puissants, il aurait fallu inclure un très grand nombre de patients.

Les facteurs biologiques pris en compte dans notre étude, sont des résultats issus de différents laboratoires d'analyses biologiques, ayant diverses méthodes d'analyses. Il existe donc un biais au niveau de ces résultats biologiques.

Enfin, cette étude est, comme nous l'avons indiqué, une étude rétrospective.

Les données de toxicités ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients selon les notes pris lors des consultations médicales. Ces données peuvent donc être minimisées du fait que les toxicités mineures ne sont pas toujours notées, et d'autre part, qu'elles ne sont pas toujours signalées par le patient.

Certains facteurs, comme par exemple le performance status, émanent également de ce dossier médical, et ne sont pas toujours renseignés.

## **5. Conclusion**

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures et digestifs sont des pathologies traitées quotidiennement dans les services d'Oncologie. Malgré une bonne connaissance de leurs prises en charge, la gestion des toxicités dues aux chimiothérapies reste un défi.

Notre étude permet de mettre en avant l'importance des observations à réaliser avant la mise en place du traitement et de la surveillance à effectuer au cours de la prise en charge. En effet, nous avons mis en évidence de nombreux facteurs comme l'âge, la détérioration du performance status ou la dénutrition, qui semblent augmenter le risque d'apparition de certaines toxicités. Nous avons également pu observer que certaines toxicités sont plus à craindre en début de traitement, alors que d'autres ont plus tendance à apparaître au cours du traitement. Les patients doivent donc bénéficier d'un accompagnement réellement individualisé.

Notre étude a également été l'occasion d'observer l'impact de ces toxicités sur le traitement du patient, puisqu'elles engendrent fréquemment des réductions de dose des chimiothérapies employées voire des modifications de protocoles de chimiothérapies.

L'éducation thérapeutique du patient lui apprenant à reconnaître et gérer ces effets indésirables apparaît comme un moyen indispensable. Elle permet un contrôle plus précoce de ces toxicités. Afin d'avoir un discours homogène vis-à-vis de nos patients, une uniformisation des pratiques de gestion de ces toxicités devra être mise en place.

## **ANNEXES :**

### **Annexe 1 : Protocoles de chimiothérapies** [8] [9] [10] [11] [12] [13] [18] [23] [34] [101] [102]

<b>Protocole</b>	<b>Molécule (posologie)</b>	<b>Rythme</b>	<b>Indications</b>
5-Fluorouracile - Streptozocine	5-Fluorouracile 2000 mg/m <sup>2</sup> sur 120h J1 Streptozocine 500 mg/m <sup>2</sup> J1 à J5	42 jours	- Tumeur neuroendocrine digestive bien différenciée
5-Fluorouracile-Etoposide	5-Fluorouracile 500 mg/m <sup>2</sup> J1 à J3 Etoposide 120 mg/m <sup>2</sup> J1 à J3	21 jours	- Tumeur estomac métastatique inopérable
5-Fluorouracile-Hydréa-RT	5-Fluorouracile 4000 mg/m <sup>2</sup> sur 5 jours Hydroxyurée 1000 mg 2h avant RT et 500 mg 10h après J1 à J5 RT	15 jours	- Tumeur métastatique des VADS
Bevacizumab-FOLFIRI	Bévacizumab 5 mg/kg J1 Irinotécan 180 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J15- Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/j sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Bevacizumab-Capécitabine	Bevacizumab 7,5 mg/kg J1 Capécitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> J1 au soir à J15 au matin	21 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Bevacizumab-FOLFOX simplifié	Bévacizumab 5 mg/kg J1 Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J15- Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/j sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Bevacizumab-LV5FU2 simplifié	Bévacizumab 5 mg/kg J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/j sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Bevacizumab-XELIRI	Bévacizumab 7,5 mg/kg J1 Irinotécan 240 mg/m <sup>2</sup> J1 Capécitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> x2/j J1 au soir à J15 au matin	21 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Bevacizumab-XELOX	Bévacizumab 7,5 mg/kg J1 Oxaliplatine 130 mg/m <sup>2</sup> J1 Capécitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> x2/j J1 au soir à J15 au matin	21 jours	- Tumeur colorectale métastatique
BEP	Bleomycine 15 mg/m <sup>2</sup> J1 puis 12 mg/m <sup>2</sup> de J2 à J5 Epirubicine 70 mg/m <sup>2</sup> J1 Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J1	21 jours	- Carcinome indifférencié du cavum, localement avancé

Capécitabine	Capécitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> x2/j J1 à J14	21 jours	- Tumeur intestin grêle, en adjuvant - Tumeur côlon en néoadjuvant - Tumeur colorectale métastatique ou en adjuvant - Tumeur pancréas métastatique
Capécitabine-RT	Capécitabine 800 mg/m <sup>2</sup> x2/j RT 50 Gy en 25 séances		- Tumeur rectum en néoadjuvant
Carboplatine-5-Fluorouracile	Carboplatine AUC5 5-Fluorouracile 4000 mg/m <sup>2</sup> sur 96h J1	28 jours	- Tumeur VADS localement avancée - Tumeur VADS métastatique
Carboplatine-5-Fluorouracile-RT	Carboplatine 70 mg/m <sup>2</sup> 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 96h J1 RT 5 jours par semaine, 7 semaines, soit 70 Gy	28 jours	- Tumeur VADS localement avancée - Tumeur VADS métastatique
Carboplatine-RT	Carboplatine AUC2 RT 5 jours par semaine pendant 5-7 semaines	7 jours	- Tumeur VADS localement avancée
Cetuximab	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> dose de charge puis 250 mg/m <sup>2</sup> J1, J8	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Cetuximab	Cetuximab 500 mg/m <sup>2</sup> J1, J8	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Cetuximab	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> dose de charge, puis 250 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15, J22	28 jours	- Tumeur VADS métastatique
Cetuximab-Cisplatine-5-Fluorouracile	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> dose de charge, puis 250 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15 Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 4000 mg/m <sup>2</sup> sur 96h J1	21 jours	- Tumeur VADS métastatique
Cetuximab-Carboplatine-5-Fluorouracile	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> dose de charge, puis 250 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15 Carboplatine AUC5 J1 5-Fluorouracile 4000 mg/m <sup>2</sup> sur 96h J1	21 jours	- Tumeur VADS métastatique
Cetuximab-FOLFIRI	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> dose de charge, puis 250 mg/m <sup>2</sup> J1, J8 Irinotécan 180 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique



Cetuximab-FOLFIRI	Cetuximab 500 mg/m <sup>2</sup> J1 Irinotécan 180 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Cetuximab-FOLFOX simplifié	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> dose de charge, puis 250 mg/m <sup>2</sup> J1, J8 Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Carboplatine-Etoposide	Carboplatine AUC5 Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> J1 à J3	28 jours	- Tumeur neuroendocrine indifférenciée
Cetuximab-FOLFOX simplifié	Cetuximab 500 mg/m <sup>2</sup> J1 Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Cetuximab-FOLFOX6 simplifié	Cetuximab 500 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 Oxaliplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Cetuximab-Irinotécan	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> dose de charge puis 250 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15 Irinotécan 180 mg/m <sup>2</sup> J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Cetuximab-Irinotécan	Cetuximab 500 mg/m <sup>2</sup> J1 Irinotécan 180 mg/m <sup>2</sup> J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Cetuximab-LV5FU2 simplifié	Cetuximab 500 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Cetuximab-RT	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> dose de charge, puis 250 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15, J22 RT	28 jours	- Tumeur VADS métastatique
Cetuximab-RT	Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> J1, 250 mg/m <sup>2</sup> J8 J15 J22 J29 J36 J43 de la RT RT		- Tumeur des VADS après réponse complète ou majeure suite à 3 cures de TPF
Cisplatine hebdo-RT	Cisplatine 40 mg/m <sup>2</sup> J1 RT	7 jours	- Tumeur VADS métastatique - Tumeur œsophage métastatique

Cisplatine-5-Fluorouracile	Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J1 (ou 33mg/m <sup>2</sup> de J1 à J3) 5-Fluorouracile 4000 mg/m <sup>2</sup> sur 96h J1	21 jours	- Tumeur VADS localement avancée - Tumeur VADS métastatique
Cisplatine-5-Fluorouracile	Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J1 (ou 25 mg/m <sup>2</sup> de J1 à J4) 5-Fluorouracile 5000 mg/m <sup>2</sup> sur 120h J1	28 jours	- Tumeur VADS, en néoadjuvant dans les préservations d'organe (2 ou 3 cures d'induction)
Cisplatine-5-Fluorouracile	Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 4000 mg/m <sup>2</sup> sur 96h J1	21 jours	- Tumeur œsophage, en péri-opératoire (3 cures avant, 3 cures après), en métastatique, ou palliatif - Tumeur intestin grêle non résécable ou métastatique
Cisplatine-5-Fluorouracile	Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J1 (ou 33 mg/m <sup>2</sup> J1 à J3) 5-Fluorouracile 5000 mg/m <sup>2</sup> sur 120h J1	28 jours	- Tumeur canal anal métastatique
Cisplatine-5-Fluorouracile-RT	Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J1 (ou 50 mg/m <sup>2</sup> J1 J2, ou 33 mg/m <sup>2</sup> J1 à J3) 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 96h J1 RT 70 Gy sur 7 semaines à raison de 5 jours par semaine	21 jours	- Tumeur VADS métastatique
Cisplatine-5-Fluorouracile-RT	Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 4000 mg/m <sup>2</sup> sur 96h J1 RT 50 Gy (2 Gy x5j x5 semaines)	21 jours	- Tumeur œsophage, en néoadjuvant, ou localement avancé
Cisplatine-Capécitabine	Cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> J1 Capécitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> x2/j J1 au soir à J15 au matin	21 jours	- Tumeur œsophage métastatique - Tumeur voies biliaires
Cisplatine-Capécitabine-RT	Cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> J1 Capécitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> x2/j de J1 au soir à J15 au matin RT	21 jours	- Tumeur œsophage en néoadjuvant
Cisplatine-Etoposide	Etoposide 120 mg/m <sup>2</sup> J1 à J3 Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J2	28 jours	- Tumeur neuroendocrine indifférenciée
Cisplatine-Irinotécan	Cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> J1 Irinotécan 60 mg/m <sup>2</sup> J1	21 jours	- Tumeur neuroendocrine indifférenciée
Cisplatine-RT	Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J1 J22 J43 RT 5 jours par semaine pendant 5-7 semaines		- Tumeur VADS, en adjuvant si haut risque de rechute, localement avancée, ou métastatique

Dacarbazine-LV5FU2	Dacarbazine 400 mg/m <sup>2</sup> J1, J2 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1, J2 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1, J2 5-Fluorouracile 1200 mg/m <sup>2</sup> sur 44h	21 jours	- Tumeur neuroendocrine bien différenciée
DCF	Docétaxel 75 mg/m <sup>2</sup> J1 Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 3750 mg/m <sup>2</sup> sur 120h J1	21 jours	- Tumeur œsophage, en péri-opératoire - Tumeur estomac métastatique
Docétaxel	Docétaxel 75 mg/m <sup>2</sup> J1	21 jours	- Tumeur VADS métastatique
Doxorubicine-Streptozocine	Doxorubicine 50 mg/m <sup>2</sup> J1 J22 Streptozocine 500 mg/m <sup>2</sup> J1 à J5	42 jours	- Tumeur neuroendocrine bien différenciée
ECF	Epirubicine 50 mg/m <sup>2</sup> J1 Cisplatine 60 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 800 mg/m <sup>2</sup> sur 96h J1, J8, J15 5-Fluorouracile 600 mg/m <sup>2</sup> sur 72h J5, J12, J19	21 jours	- Tumeur estomac, en néoadjuvant, en péri-opératoire, en adjuvant, ou métastatique
ECX	Epirubicine 50 mg/m <sup>2</sup> J1 Cisplatine 60 mg/m <sup>2</sup> J1 Capécitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> x2/j J1 au soir à J15 au matin	21 jours	- Tumeur estomac, en néoadjuvant, en adjuvant, ou métastatique
ECX en continu	Epirubicine 50 mg/m <sup>2</sup> J1 Cisplatine 60 mg/m <sup>2</sup> J1 Capécitabine 625 mg/m <sup>2</sup> x2/j J1 à J21	21 jours	- Tumeur estomac, en néoadjuvant, en adjuvant, ou métastatique
EOF	Epirubicine 50 mg/m <sup>2</sup> J1 Oxaliplatine 130 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 800 mg/m <sup>2</sup> sur 96h J1, J8, J15 5-Fluorouracile 600 mg/m <sup>2</sup> sur 72h J5, J12, J19	21 jours	- Tumeur estomac, en néoadjuvant, en adjuvant, ou métastatique
EOX	Epirubicine 50 mg/m <sup>2</sup> J1 Oxaliplatine 130 mg/m <sup>2</sup> J1 Capécitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> x2/j J1 au soir à J15 au matin	21 jours	- Tumeur estomac, en néoadjuvant, en adjuvant, ou métastatique
EOX en continu	Epirubicine 50 mg/m <sup>2</sup> J1 Oxaliplatine 130 mg/m <sup>2</sup> J1 Capécitabine 625 mg/m <sup>2</sup> x2/j J1 à J21	21 jours	- Tumeur estomac, en néoadjuvant, en adjuvant, ou métastatique
Everolimus	Everolimus 10 mg/j en continu		- Tumeur neuroendocrine bien différenciée
FOLFIRI	Irinotécan 180 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique - Tumeur estomac métastatique - Tumeur neuroendocrine bien différenciée ou indifférenciée

FOLFIRINOX	Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> J1 Irinotécan 180 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur pancréas
FOLFIRINOX	Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> J1 Irinotécan 150 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
FOLFOX4	Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1, J2 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1, J2 5-Fluorouracile 1200 mg/m <sup>2</sup> sur 44h J1	15 jours	- Tumeur côlon néoadjuvant - Tumeur colorectale adjuvant - Tumeur rectale métastatique
FOLFOX4 simplifié	Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur côlon, en adjuvant, ou métastatique - Tumeur intestin grêle - Tumeur neuroendocrine bien différenciée - Tumeur pancréas
FOLFOX6	Oxaliplatine 100 mg/m <sup>2</sup> Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1, J2 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1, J2 5-Fluorouracile 1200 mg/m <sup>2</sup> sur 44h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique - Tumeur estomac métastatique
FOLFOX6 simplifié	Oxaliplatine 100 mg/m <sup>2</sup> Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
FOLFOX-RT	Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 1600 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1 RT	15 jours	- Tumeur œsophage localement avancé
Gemcitabine	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> J1, J8	21 jours	- Tumeur pancréas en adjuvant
Gemcitabine hebdo	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15	28 jours	- Tumeur pancréas
Gemcitabine	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> J1 et J8 toutes les semaines 7 semaines sur 8, puis 3 semaines sur 4	28 jours	- Tumeur pancréas localement avancé, ou métastatique - CHC - Tumeurs voies biliaires

Gemcitabine-Capécitabine	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15 Capécitabine 800 mg/m <sup>2</sup> x2/j J1 à J21	28 jours	- Tumeur voies biliaires
Gemcitabine-Cisplatine	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> J1, J8 Cisplatine 25 mg/m <sup>2</sup> J1, J8	21 jours	- Tumeur pancréas métastatique - Tumeur voies biliaires
Gemcitabine-Erlotinib	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> toutes les semaines 7 semaines sur 8, puis 3 semaines sur 4 Erlotinib 100 mg/m <sup>2</sup> en continu	28 jours	- Tumeur pancréas localement avancé, métastatique
GEMOX	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> J1 Oxaliplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J1	15 jours	- Tumeur pancréas métastatique - CHC - Tumeur voies biliaires - Tumeur neuroendocrine bien différenciée
GEMOX	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15 Oxaliplatine 100 mg/m <sup>2</sup> J1 à J21	28 jours	- CHC
Imatinib	Imatinib 400 mg/j en continu		- GIST
Irinotécan	Irinotécan 350 mg/m <sup>2</sup> J1	21 jours	- Tumeur côlon métastatique
LV5FU2	Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1, J2 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1, J2 5-Fluorouracile 1200 mg/m <sup>2</sup> sur 44h J1	15 jours	- Tumeur intestin grêle, en néoadjuvant, en adjuvant, non résecable, ou métastatique - Tumeur côlon, en adjuvant, métastatique
LV5FU2 simplifié	Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur estomac, en néoadjuvant, adjuvant, ou métastatique - Tumeur colorectale en adjuvant - Tumeur côlon en néoadjuvant - Tumeur intestin grêle en adjuvant
LV5FU2 simplifié-RT	Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1 RT	15 jours	- Tumeur rectum néoadjuvant

LV5FU2 simplifié- Cisplatine	Cisplatine 50 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur œsophage localement avancé, métastatique et inopérable - Tumeur estomac métastatique - Tumeur pancréas métastatique - Tumeur voies biliaires
Méthotrexate hebdo	Méthotrexate 40 mg/m <sup>2</sup> J1, J8 et J15	28 jours	- Tumeur VADS en rechute locorégionale ou métastatique
Mitomycine C- Capécitabine	Mitomycine C 7 mg/m <sup>2</sup> J1 Capécitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> x2/j J2 à J15 puis J23 à J36	42 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Mitomycine C- Capécitabine-RT	Mitomycine C 12 mg/m <sup>2</sup> J1 Capécitabine 825 mg/m <sup>2</sup> x2/j (à débiter à J1 de la RT) RT 1,8 Gy x5j x5 semaines	35 jours	- Tumeur canal anal localement avancé
Mitomycine C-5- Fluorouracile-RT	Mitomycine C 12 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 4000 mg/m <sup>2</sup> sur 96h J1 RT 1,8 Gy x5j x5 semaines	28 jours	- Tumeur canal anal localement avancé
Mitomycine C-5- Fluorouracile	Mitomycine C 12 mg/m <sup>2</sup> 5-Fluorouracile 5000 mg/m <sup>2</sup> sur 120h J1	28 jours	- Tumeur canal anal métastatique
Mitomycine C- LV5FU2	Mitomycine C 7 mg/m <sup>2</sup> Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1, J2 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1, J2 5-Fluorouracile 1200 mg/m <sup>2</sup> sur 44h J1	28 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Mitomycine C- LV5FU2 simplifié	Mitomycine C 7 mg/m <sup>2</sup> Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	28 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Paclitaxel hebdo	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> J1 J8 J15	28 jours	- Tumeur VADS localement avancée
Paclitaxel- Carboplatine	Paclitaxel 50 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15, J22, J29 Carboplatine AUC2 J1, J8, J15, J22, J29 RT 1,8 Gy x23 (5j/semaine)		- Tumeur œsophage en néoadjuvant
Panitumumab- FOLFIRI	Panitumumab 6 mg/kg J1 Irinotécan 180 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique

Panitumumab-FOLFOX simplifié	Panitumumab 6 mg/kg J1 Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> J1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 400 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 2400 mg/m <sup>2</sup> sur 46h J1	15 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Raltitrexed	Raltitrexed 3 mg/m <sup>2</sup> J1	21 jours	- Tumeur colorectale métastatique
Regorafenib	Regorafenib 160 mg/j 3 semaines sur 4	28 jours	- Tumeur colorectale métastatique après échec de chimiothérapie avec 5-fluorouracile, anti-VEGFR, ou anti-EGFR
Sorafénib	Sorafénib 400 mg x2/j en continu		- CHC
Sunitinib	Sunitinib 37,5 mg/j en continu		- Tumeur neuroendocrine bien différenciée
Sunitinib	Sunitinib 50 mg/j 4 semaines sur 6	42 jours	- GIST
TOMIRI	Raltitrexed 3 mg/m <sup>2</sup> J1 Irinotécan 350 mg/m <sup>2</sup> J1	21 jours	- Tumeur colorectale métastatique
TOMOX	Raltitrexed 3 mg/m <sup>2</sup> J1 Oxaliplatine 130 mg/m <sup>2</sup> J1	21 jours	- Tumeur colorectale métastatique
TPF	Docétaxel 75 mg/m <sup>2</sup> J1 Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> J1 (ou 25 mg/m <sup>2</sup> J1 à J3) 5-Fluorouracile 3750 mg/m <sup>2</sup> sur 120h J1	21 jours	- Tumeur VADS, en néoadjuvant dans les préservations d'organe (2 ou 3 cures d'induction), ou localement avancée
Trastuzumab-Cisplatine-Capécitabine	Trastuzumab 8 mg/kg dose de charge puis 6 mg/kg J1 Cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> J1 Capécitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> x2/j J1 au soir à J15 au matin	21 jours	- Tumeur estomac métastatique
Trastuzumab-Cisplatine-5-Fluorouracile	Trastuzumab 8 mg/kg dose de charge puis 6 mg/kg J1 Cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> J1 5-Fluorouracile 4000 mg/m <sup>2</sup> sur 120h J1	21 jours	- Tumeur estomac métastatique
XELOX	Oxaliplatine 130 mg/m <sup>2</sup> J1 Capécitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> x2/j de J1 au soir à J15 au matin	21 jours	- Tumeur colorectale, en adjuvant, ou métastatique - Tumeur pancréas métastatique - Tumeurs des voies biliaires - Tumeur neuroendocrine
XELIRI	Irinotécan 130 mg/m <sup>2</sup> J1 Capécitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> x2/j de J1 au soir à J15 au matin	21 jours	- Tumeur côlon métastatique

## **BIBLIOGRAPHIE :**

[1] INVS. « Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 ». 2 p. [En ligne]. 2011. Disponible sur : < <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011> > (Consulté le 16/06/2013).

[2] HAS, Institut National du Cancer. « Guide Affection Longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer des voies aérodigestives supérieures ». Novembre 2009. 44 p. [En ligne]. Disponible sur : < [http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/4044-ald-nd30-guide-medecin-sur-les-cancers-des-voies-aero-digestives-superieures](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/4044-ald-nd30-guide-medecin-sur-les-cancers-des-voies-aero-digestives-superieures) > (Page consultée le 3 octobre 2012).

[3] ALBERT Sébastien, BLANCHARD Pierre, POINTREAU Yoann. « CancéroGuide ORL ». Paris : MargauxOrange, 2011, p 111.

[4] THOMAS ROBBINS K. AND AL, AND THE COMMITTEE FOR HEAD AND NECK SURGERY AND ONCOLOGY, AMERICAN ACADEMY OF OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY. « Neck Dissection Classification Update Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery ». *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 ; 128(7) : p751-758.

[5] SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE ET DE CHIRURGIE DE LA FACE ET DU COU. « Recommandation pour la pratique clinique. Bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS. Texte court ». 21 p. [En ligne] Disponible sur : <[http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.orphrance.org%2Fdownload.php%3Fid%3D164&ei=Cus9Ue\\_gMoWN7QaTmYDwBQ&usg=AFQjCNHsq93AlnmO\\_FxrurWnedV91MJiQ&bvm=bv.43287494,d.ZGU](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.orphrance.org%2Fdownload.php%3Fid%3D164&ei=Cus9Ue_gMoWN7QaTmYDwBQ&usg=AFQjCNHsq93AlnmO_FxrurWnedV91MJiQ&bvm=bv.43287494,d.ZGU)> (Page consultée le 11/03/2013).

[6] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. « Indications de la radiothérapie. Cancers des VADS ». Mai 2009. 17p. [En ligne] Disponible sur : <[http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcomponent%2Fdocman%2Fdoc\\_download%2F4480-indications-de-la-radiotherapie-vads&ei=A7A9Ubm3GIK57AbupYDIBA&usg=AFQjCNFAWAubpP4rRK9yibBbAaw3QuQM4Q&bvm=bv.43287494,d.ZGU](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcomponent%2Fdocman%2Fdoc_download%2F4480-indications-de-la-radiotherapie-vads&ei=A7A9Ubm3GIK57AbupYDIBA&usg=AFQjCNFAWAubpP4rRK9yibBbAaw3QuQM4Q&bvm=bv.43287494,d.ZGU)> (Page consultée le 11/03/2013).

[7] Comité de l'Evolution des Pratiques en Oncologie (CEPO). « Chimiothérapie et radiothérapie concomitante pour les patients ayant un cancer de la tête et du cou ». Mai 2005. 34p. [En ligne]. Disponible sur : <<http://www.bibliotheque.assnat.qc.ca/01/mono/2005/07/818833.pdf> > (Page consultée le 11/03/2013).

[8] ONCOBRETAGNE. «Thésaurus ORL». Novembre 2004. [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.oncobretagne.fr/telechargt/refernt/orl/thesaurusORLV12.pdf> > (Page consultée le 12/03/2013).

[9] ONCORUN. « Thésaurus Protocoles Chimiothérapies. Tumeurs ORL ». Avril 2008. p 241-258. [En ligne] Disponible sur : < <http://oncorun.gie-toi.org/Pro/index2Pro.html> > (Page consultée le 12/03/2013).



[10] ROHLim. « Cancers du cavum ». 2005. 8p. [En ligne] Disponible sur : [http://www.sante-limousin.fr/travail/reseaux-de-sante/rohl/espace-professionnels-de-sante/recommandations-de-bonnes-pratiques-cliniques/cancers-tete-cou/cancer\\_cavum](http://www.sante-limousin.fr/travail/reseaux-de-sante/rohl/espace-professionnels-de-sante/recommandations-de-bonnes-pratiques-cliniques/cancers-tete-cou/cancer_cavum) (Page consultée le 18/08/2013).

[11] LACAU ST GUILY J., BRASNU D. AND AL. «Recommandations de prise en charge des cancers ORL et des voies aérodigestives supérieures». Juillet 2006. 147 p. [En ligne] Disponible sur : <http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.orlfrance.org%2Fdownload.php%3Fid%3D128&ei=QqEWUcuhCame0QXnrIDQBA&usg=AFQjCNEq8eyhLhLijm9UJL-tUkffY9a6g&bvm=bv.42080656,d.d2k> > (Page consulté le 09/02/2013).

[12] ONCOMIP. « Référentiel Régional de Prise en Charge ORL-Chirurgie maxillo-faciale ». 2008. 68p. [En ligne] Disponible sur : [http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCsQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.oncomip.org%2Ffr%2Fdl%2Fdoc%2F%3Ft%3Drecommandations%26f%3Ddoc1%26d%3D97%26h%3De4d94532e2a5d9a2bc1294ce90b0037f&ei=7J8QUqbbE4eG0AWb3YCYDA&usg=AFQjCNFLP2d4XY\\_P\\_bqsB\\_zuBfaqE\\_zM-Q&bvm=bv.50768961,d.d2k](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCsQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.oncomip.org%2Ffr%2Fdl%2Fdoc%2F%3Ft%3Drecommandations%26f%3Ddoc1%26d%3D97%26h%3De4d94532e2a5d9a2bc1294ce90b0037f&ei=7J8QUqbbE4eG0AWb3YCYDA&usg=AFQjCNFLP2d4XY_P_bqsB_zuBfaqE_zM-Q&bvm=bv.50768961,d.d2k) > (Page consulté le 18/08/2013).

[13] ONCO PAYS DE LA LOIRE. «Référentiel des Pays de la Loire pour la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures ». Janvier 2006. 44p. [En ligne] Disponible sur : [http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCsQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.chu-nantes.fr%2Fservlet%2Fcom.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw%3FID\\_FICHER%3D1219062531599%26ID\\_FICHE%3D255%26INLINE%3DFALSE&ei=uGYsUtTEM6ub1AXAkYG4AQ&usg=AFQjCNGGr5C73h0FCfH05ivveA6\\_k4mVA&bvm=bv.51773540,d.d2k](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCsQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.chu-nantes.fr%2Fservlet%2Fcom.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw%3FID_FICHER%3D1219062531599%26ID_FICHE%3D255%26INLINE%3DFALSE&ei=uGYsUtTEM6ub1AXAkYG4AQ&usg=AFQjCNGGr5C73h0FCfH05ivveA6_k4mVA&bvm=bv.51773540,d.d2k)> (Page consulté le 18/08/2013).

[14] SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ORL. « Recommandation pour la pratique clinique. Suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures de l'adulte. Texte court. ». 19 p. [En ligne] Disponible sur : <http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.orlfrance.org%2Fdownload.php%3Fid%3D74&ei=dvY9UezMIY2v7Aa5-oDgDQ&usg=AFQjCNHIFUjLdQzEMVvCVnx7P54ALtQZLA&bvm=bv.43287494,d.ZGU> > (Page consultée le 11/03/2013)

[15] FFCD, FNCLCC, SFCD, SFRO, SNFGE. « Thésaurus National de cancérologie Digestive. Chapitre 1. Cancer de l'œsophage». 11 Juillet 2007. 26 p. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-1.pdf> > (Page consulté le 03/10/2012).

[16] HAS, Institut National du Cancer. « Guide Affection Longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancér de l'œsophage ». Septembre 2011. 45 p. [En ligne] Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/aid\\_30\\_gm\\_k\\_oesophage\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/aid_30_gm_k_oesophage_web.pdf) > (Page consultée le 14/03/2013).

[17] NCCN. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric junction cancers (excluding the proximal 5cm of stomach) ». Version 1. 2013. 114p. [En ligne]. Disponible sur : [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf) > (Page consultée le 15/03/2013).

- [18] ONCOMIP. « Thésaurus de Chimiothérapie Cancers Digestifs ». Août 2011. 53p. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Foncomip.org%2Ffr%2Fdoc%2F%3Ft%3Drecommandations%26f%3Ddoc%26d%3D164%26h%3D124a1480c8fc4e202cb5b28c885435a6&ei=m69hUcXwCojL0QXFmIDIBw&usg=AFQjCNFVZOiL9YaHS9Nhpeng3p9P8Qacyw&bvm=bv.44770516,d.d2k> > (Page consultée le 07/04/2013).
- [19] HAS, Institut National du Cancer. « Guide Affection Longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer de l'estomac ». Septembre 2011. 47 p. [En ligne] Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/ald\\_30\\_gm\\_k\\_estomac\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/ald_30_gm_k_estomac_web.pdf) > (Page consultée le 15/03/2013).
- [20] FFCD, FNCLCC, SFCD, SFRO, SNFGE. « Thésaurus National de cancérologie Digestive. Chapitre 2. Cancer de l'estomac ». 23 Septembre 2011. 26 p. [En ligne] Disponible sur : <<http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-2.pdf> > (consulté le 03/10/2012).
- [21] FNCLCC. « Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2003 pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac (cancers du cardia, autres types histologiques exclus) (rapport abrégé) ». Janvier 2004. 32 p. [En ligne] Disponible sur : <[http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=12&ved=0CDYQFjABOAO&url=http%3A%2F%2Foncomip.org%2Ffr%2Fdoc%2F%3Ft%3Drecommandations%26f%3Ddoc%26d%3D19%26h%3D677429a2342f8cf6cbef0ad84661527a&ei=\\_KJAUZaTDYOChQeQroGgBg&usg=AFQjCNHLXW8XX\\_VdboUXm9BWQ2UEsoNi5A&bvm=bv.43287494,d.ZG4](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=12&ved=0CDYQFjABOAO&url=http%3A%2F%2Foncomip.org%2Ffr%2Fdoc%2F%3Ft%3Drecommandations%26f%3Ddoc%26d%3D19%26h%3D677429a2342f8cf6cbef0ad84661527a&ei=_KJAUZaTDYOChQeQroGgBg&usg=AFQjCNHLXW8XX_VdboUXm9BWQ2UEsoNi5A&bvm=bv.43287494,d.ZG4) > (Page consultée le 13/03/2013).
- [22] NCCN. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric cancer (including cancer in the proximal 5 cm of the stomach) ». Version 1. 2013. 92p. [En ligne] Disponible sur : <[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf) > (Page consultée le 28/03/2013).
- [23] ONCORUN. « Thésaurus Protocoles Chimiothérapies. Tumeurs Digestives ». Avril 2008. p200-240. [En ligne] Disponible sur : < <http://oncorun.gie-toi.org/Pro/index2Pro.html> > (Page consultée le 12/03/2013).
- [24] FFCD, FNCLCC, SFCD, SFRO, SNFGE. « Thésaurus National de cancérologie Digestive. Chapitre 13. Adénocarcinome de l'intestin grêle ». 28 Août 2012. 12 p. [En ligne] Disponible sur : < <http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-13-new.pdf> > (Page consultée le 10/01/2013).
- [25] LIGUE CONTRE LE CANCER. « Cancer de l'intestin grêle ». 17 Avril 2013. [En ligne] Disponible sur : < [http://www.ligue-cancer.net/article/294\\_cancer-de-l-intestin-grele#.UgdXhawo4is](http://www.ligue-cancer.net/article/294_cancer-de-l-intestin-grele#.UgdXhawo4is) > (Page consultée le 11/08/2013).
- [26] HAS, Institut National du Cancer. « Guide Affection Longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer colorectal Adénocarcinome ». Janvier 2012. 57 p. [En ligne] Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald\\_30\\_guide\\_ccr\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_ccr_web.pdf) > (Page consultée le 28/03/2013).

- [27] DA SILVA O., LEONE N., FERLEY J.P. « Cancer du Côlon-Rectum ». Mai 2012. *Observatoire Régional de la Santé du Limousin*. 5 p.
- [28] FFCD, FNCLCC, SFCD, SFRO, SNFGE. « Thésaurus National de cancérologie Digestive. Chapitre 3. Cancer du côlon ». 20 Juillet 2011. 23 p. [En ligne] Disponible sur : <<http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-3.pdf> > (Page consultée le 03/10/2012).
- [29] DE CHAISEMARTIN C. « *Anatomie descriptive et chirurgicale du rectum* ». 44 p. [En ligne] Disponible sur : <[http://www.interneschirdigmarseille.fr/Site\\_des\\_internes\\_&\\_assistants\\_de\\_chirurgie\\_digestive\\_de\\_Marseille/Biblio\\_CCR\\_files/Anatomie%20descriptive%20et%20chirurgicale%20du%20rectum.pdf](http://www.interneschirdigmarseille.fr/Site_des_internes_&_assistants_de_chirurgie_digestive_de_Marseille/Biblio_CCR_files/Anatomie%20descriptive%20et%20chirurgicale%20du%20rectum.pdf) > (Page consultée le 11/08/2013).
- [30] FFCD, FNCLCC, SFCD, SFRO, SNFGE. « Thésaurus National de cancérologie Digestive. Chapitre 5. Cancer du rectum ». 17 Janvier 2012. 30 p. [En ligne] Disponible sur : <<http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-5.pdf> > (Page consultée le 03/10/2012).
- [31] FFCD, FNCLCC, SFCD, SFRO, SNFGE. « Thésaurus National de cancérologie Digestive. Chapitre 4. Cancer du côlon métastatique ». 14 Octobre 2011. 50 p. [En ligne] Disponible sur : <<http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-4.pdf> > (Page consultée le 03/10/2012).
- [32] NCCN. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer ». Version 3.2013. 120p. [En ligne] Disponible sur : <[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) > (Page consultée le 04/04/2013).
- [33] NCCN. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer». Version 4.2013. 102p. [En ligne] Disponible sur : <[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf) > (Page consultée le 04/04/2013).
- [34] OMEDIT CENTRE. « Thésaurus régional des protocoles thérapeutiques en cancérologie ». 11 Mars 2008. [En ligne] Disponible sur : <<http://www.omedit-centre.fr/site/default.php> > (Page consultée le 19/08/2013).
- [35] FFCD, FNCLCC, SFCD, SFRO, SNFGE. « Thésaurus National de cancérologie Digestive. Chapitre 6. Cancer du canal anal (cancer de l'anus) ». 01 Juin 2011. 11p. [En ligne] Disponible sur : <<http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-6.pdf> > (Page consultée le 03/10/2012).
- [36] NCCN. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Anal carcinoma ». Version 2.2013. 32p. [En ligne] Disponible sur : <[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf) > (Page consultée le 05/04/2013).
- [37] FFCD, FNCLCC, SFCD, SFRO, SNFGE. « Thésaurus National de cancérologie Digestive. Chapitre 7. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) ». 29 Novembre 2011. 23p. [En ligne]. Disponible sur : <<http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-7.pdf> > (Page consultée le 03/10/2012).

- [38] HAS, Institut National du Cancer. « Guide Affection Longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer primitif du foie ». Novembre 2010. 33 p. [En ligne] Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald\\_30\\_gm\\_k\\_foie\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_30_gm_k_foie_web.pdf) > (Page consultée le 05/04/2013).
- [39] NCCN. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary cancers ». Version 2.2012. 86p. [En ligne] Disponible sur : <[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf) > (Page consultée le 05/04/2013).
- [40] FFCD, FNCLCC, SFCD, SFRO, SNFGE. « Thésaurus National de cancérologie Digestive. Chapitre 8. Cancer des voies biliaires ». 11 Juillet 2007. 27 p. [En ligne] Disponible sur : < <http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-8.pdf> > (Page consultée le 03/10/2012).
- [41] FFCD, FNCLCC, SFCD, SFRO, SNFGE. « Thésaurus National de cancérologie Digestive. Chapitre 9. Cancer du pancréas ». 11 Février 2011. 23 p. [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-9.pdf> > (Page consultée le 03/10/2012).
- [42] HAS, Institut National du Cancer. « Guide Affection Longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du pancréas ». Novembre 2012. 31 p. [En ligne] Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald\\_30\\_gm\\_k\\_pancreas\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_30_gm_k_pancreas_web.pdf) > (Page consultée le 07/04/2013).
- [43] FFCD, FNCLCC, SFCD, SFRO, SNFGE. « Thésaurus National de cancérologie Digestive. Chapitre 11. Tumeurs endocrines digestives ». 12 Mai 2011. 30 p. [En ligne]. Disponible sur : <<http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-11.pdf> > (Page consultée le 03/10/2012)
- [44] FFCD, FNCLCC, SFCD, SFRO, SNFGE. « Thésaurus National de cancérologie Digestive. Chapitre 12. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) ». 09 Septembre 2011. 23 p. [En ligne] Disponible sur : < <http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-12.pdf> > (Page consultée le 10/01/2013).
- [45] BOUCHÉ O., SCAGLIA E., LAGARDE S. « Prérequis avant l'administration et prévention des effets secondaires d'une chimiothérapie pour cancer colorectal ». *Bulletin du cancer*. Février 2010. Vol. 97, n°2, p. 265-280.
- [46] THECITOX, GROUPE DE TRAVAIL BAS NORMAND. « *Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées* ». Potentiel d'action Editions. 2011. 65 p.
- [47] FFCD. « Critères de toxicité NCI-CTC version 4.0. Traduction réalisée par la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive ». 28 Mai 2009. [En ligne] Disponible sur : < [http://www.ffcd.fr/pdf/documentation/professionnels/NCIv4\\_0\\_FR\\_traduction\\_validee.pdf](http://www.ffcd.fr/pdf/documentation/professionnels/NCIv4_0_FR_traduction_validee.pdf) > (Page consulté le 30/04/2013).

- [48] EVEN Caroline, PÉCUCHE Nicolas, DI PALMA Mario. « Oncologie générale et éléments de soins de support ». Paris : MargauxOrange, 2011, 236 p.
- [49] ReSOP. « Effets secondaires indésirable des traitements ». [En ligne] Disponible sur : < [http://www.rheop.org/IMG/pdf/Gestion\\_des\\_effets\\_secondaires\\_a\\_domicile.pdf](http://www.rheop.org/IMG/pdf/Gestion_des_effets_secondaires_a_domicile.pdf) > (Page consultée le 27/04/2013).
- [50] AAPRO M. S., CAMERON D. A., PETTENGELL R., BOHLIUS J., CRAWFORD J., ELLIS M., KEARNEY N., LYMAN G. H., TJAN-HEIJNEN V. C., WALEWSKI J., WEBER D. C., ZIELINSKI C. « 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours ». *European Journal of Cancer*. 2006. Vol. 42, p. 2433-2453.
- [51] VIDAL HOPTIMAL. «Neulasta». 1 Octobre 2012. [En ligne] Disponible sur <http://hermes.chu.fr:8012/showProduct.html?productId=20488> (Page consultée le 01/05/2013).
- [52] VIDAL HOPTIMAL. «Neupogen». 29 Janvier 2013. [En ligne] Disponible sur <http://hermes.chu.fr:8012/showProduct.html?productId=93993> (Page consultée le 01/05/2013).
- [53] VIDAL HOPTIMAL. «Granocyte». 24 Avril 2013. [En ligne] Disponible sur <http://hermes.chu.fr:8012/showProduct.html?productId=7852> (Page consultée le 01/05/2013).
- [54] DE NAUROIS J., NOVITZKY-BASSO I., GILL M. J., MARTI MARTI F., CULLEN M. H., ROILA F. « Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines ». *Annals of Oncology*. 2010. Vol. 21, Supplement n°5, p. 252-256.
- [55] BAUVET F., KLASTERSKY J., AWADA A. « Soins de support en oncologie : concepts, accomplissements et nouveaux défis ». *Bulletin du Cancer*. Mars 2008. Vol. 95, n°3, p. 381-388.
- [56] AFSOS. « Référentiels inter-régionaux en soins oncologiques de support . Anémie et cancer». 26 mars 2012. 22p. [En ligne] Disponible sur : < <http://ftp.comm-sante.com/SB/anemieetcancer.pdf> > (Page consultée le 02/05/2013).
- [57] FAYETTE J. « Erythropoïétine et anémie : quand la qualité de vie et la survie s'opposent ». *Bulletin du Cancer*. Décembre 2003. Vol. 90, n°12, p1033-4.
- [58] AFSOS. « Procédure. Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites ». 12 Octobre 2011. 13p. [En ligne] Disponible sur : <[http://www.afsos.org/IMG/pdf/procedure\\_mucite\\_gpica-afsos\\_V3.pdf](http://www.afsos.org/IMG/pdf/procedure_mucite_gpica-afsos_V3.pdf) > (Page consultée le 05/05/2013).
- [59] AFSOS. « Référentiels inter-régionaux en soins oncologiques de support. Mucites et candidoses ». 3 Décembre 2010. 17p. [En ligne] Disponible sur : <[http://www.afsos.org/IMG/pdf/Mucites\\_et\\_candidoses-2.pdf](http://www.afsos.org/IMG/pdf/Mucites_et_candidoses-2.pdf) > (Page consultée le 05/05/2013).

- [60] RÉSEAU VILLE-HÔPITAL DE CANCÉROLOGIE DU VAL-DE-MARNE OUEST. « Nausées et vomissements dans les affections cancéreuses ». Novembre 2009. 25p. [En ligne] Disponible sur : < [http://www.onco94.org/site/images/stories/docs/books/book\\_onco\\_naussee\\_\\_vomi\\_v2009.pdf](http://www.onco94.org/site/images/stories/docs/books/book_onco_naussee__vomi_v2009.pdf) > (Page consultée le 30/04/2013).
- [61] COMITÉ DE L'ÉVOLUTION DES PRATIQUES EN ONCOLOGIE (CEPO). « Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte ». Mai 2009. 36p. [En ligne] Disponible sur : < [http://www.geoq.info/\\_membres/doc/110.pdf](http://www.geoq.info/_membres/doc/110.pdf) > (Page consultée le 08/05/2013).
- [62] DURAND J. P., MADELAINE I., SCOTTÉ F. « Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ». Bulletin du Cancer. Octobre 2009. Vol. 96, n°10, p. 951-960.
- [63] OMEDIT RÉGION CENTRE. « Thérapeutiques antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse ». 24 Juin 2010. 4p. [En ligne] Disponible sur : < [http://frontal.univ-angers.fr/unspf/2012\\_Grenoble\\_Sylvoz\\_Antiemetiques/res/Therapeutiques%20antiemetiques\\_OMEDIT.pdf](http://frontal.univ-angers.fr/unspf/2012_Grenoble_Sylvoz_Antiemetiques/res/Therapeutiques%20antiemetiques_OMEDIT.pdf) > (Page consultée le 08/05/2013).
- [64] AFSOS. « Référentiels inter-régionaux en soins oncologiques de support. Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits. NVCI ». 21 Février 2012. 55p. [En ligne] Disponible sur : < [http://ftp.comm-sante.com/BT/120222\\_NVCI\\_VF.pdf](http://ftp.comm-sante.com/BT/120222_NVCI_VF.pdf) > (Page consultée le 08/05/2013).
- [65] NCCN. « NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis ». Version 1.2013. 46p. [En ligne] Disponible sur : [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf) (page consultée le 09/05/2013).
- [66] EUROPEENNE DE FORMATION POUR LES PHARMACIENS (EFP). ASCOPharma 2012. ASCO Annual Meeting, Juin 2012. [En ligne] Disponible sur < <https://sites.google.com/site/efponline/information/actus-congres/asco/asco-2012/ascopharma-2012> > (Page consultée le 27/04/2013).
- [67] FOA C., LARGILLIER R. « Complications des chimiothérapies ». 81 p. [En ligne]. Disponible sur : < [http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/03\\_tox\\_chimio/complications%20chimio\\_5.pdf](http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/03_tox_chimio/complications%20chimio_5.pdf) > (Page consultée le 01/05/2013).
- [68] RÉSEAU VILLE-HÔPITAL DE CANCÉROLOGIE DU VAL-DE-MARNE OUEST. « Diarrhée ». Juin 2006. 20p. [En ligne] Disponible sur : < [http://www.onco94.org/site/images/stories/docs/books/book\\_reco\\_diarrhees\\_0606.pdf](http://www.onco94.org/site/images/stories/docs/books/book_reco_diarrhees_0606.pdf) > (Page consultée le 09/05/2013).
- [69] ACHILLE E. « La chimiothérapie. Bénéfice attendu et effets secondaires ». 76 p. [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.ammpu.org/abstract/cancero.pdf> > (consulté le 27/04/2013).
- [70] RÉSEAU VILLE-HÔPITAL DE CANCÉROLOGIE DU VAL-DE-MARNE OUEST. « Constipation ». Novembre 2005. 16 p. [En ligne] Disponible sur : < [http://www.onco94.org/site/images/stories/docs/books/book\\_constipation\\_bag\\_1105.pdf](http://www.onco94.org/site/images/stories/docs/books/book_constipation_bag_1105.pdf) > (page consultée le 09/05/2013).

- [71] CURIGLIANO G., CARDINALE D., SUTER T., PLATANIOTIS G., DE AZAMBUJA E., SANDRI M., CRISCITIELLO C., GOLDBIRSCHE A., CIPOLLA C., ROILA F. « Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy : ESMO Clinical Practice Guidelines ». *Annals of Oncology*. 2012. Vol. 23, Supplement n°7, p. 155-166.
- [72] EWER M., EWER S. « Cardiotoxicity of anticancer treatments : what the cardiologist needs to know ». *Nature Reviews Cardiology*. 2010. Vol. 7, p. 564-575.
- [73] AFSOS. « Référentiels inter-régionaux en soins oncologiques de support. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie ». 01 Décembre 2011. 19 p. [En ligne] Disponible sur : < [http://ftp.comm-sante.com/BT/2011\\_12\\_01Thrombose\\_postatelier\\_valide\\_J2R.pdf](http://ftp.comm-sante.com/BT/2011_12_01Thrombose_postatelier_valide_J2R.pdf) > (Page consultée le 27/04/2013).
- [74] SCHULMEISTER L. « Extravasation management : clinical update ». *Seminars in Oncology Nursing*. Février 2011. Vol. 27, n°1, p. 82-90.
- [75] AFSOS. « Référentiels inter-régionaux en soins oncologiques de support. Fatigue et cancer ». 03 Décembre 2010. 18 p. [En ligne] Disponible sur < [http://www.afsos.org/IMG/pdf/fatigue\\_et\\_cancer.pdf](http://www.afsos.org/IMG/pdf/fatigue_et_cancer.pdf) > (consulté le 08/05/2013).
- [76] AFSOS. « Référentiels inter-régionaux en soins oncologiques de support. Prise en charge de la douleur chez l'adulte ». 03 Décembre 2010. 69 p. [En ligne] Disponible sur : < <http://www.afsos.org/IMG/pdf/Douleur.pdf> > (Page consultée le 02/05/2013).
- [77] AUROY L., EISINGER F., JULIAN-REYNIER C. « Connaître et prendre en charge les effets secondaires psychologiques des chimiothérapies anticancéreuses ». *Bulletin du Cancer*. Juin 2000. Vol. 87, n°6, p. 463-467.
- [78] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. « Etat des lieux et perspectives en oncogériatrie ». Mai 2009. 381 p. [En ligne] Disponible sur : [http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCsQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcomponent%2Fdocman%2Fdoc\\_download%2F9563-etat-des-lieux-et-perspectives-en-oncogeriatrie&ei=pi0aUoXeC8ao0wX5woHABw&usg=AFQjCNHJFhXy\\_iZnPIToWMwT7yvjjwmg-A&bvm=bv.51156542,d.d2k](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCsQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcomponent%2Fdocman%2Fdoc_download%2F9563-etat-des-lieux-et-perspectives-en-oncogeriatrie&ei=pi0aUoXeC8ao0wX5woHABw&usg=AFQjCNHJFhXy_iZnPIToWMwT7yvjjwmg-A&bvm=bv.51156542,d.d2k) (Page consultée le 25/08/2013).
- [79] Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Performance Status. Juillet 2006. [En ligne] Disponible sur [http://ecog.dfc.harvard.edu/general/perf\\_stat.html](http://ecog.dfc.harvard.edu/general/perf_stat.html) (Page consultée le 24/08/2013).
- [80] REIMUND J. M., DUCLOS B., SCHEER O., DRON K., BAUMANN R. « Prise en charge nutritionnelle du patient cancéreux ». *Hépto-Gastro et Oncologie digestive*. Novembre-Décembre 1998. Vol. 5, n°6, p. 415-22.
- [81] HAS. « Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Synthèse des recommandations professionnelles (2007) ». 2007. 4 p. [En ligne] Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese\\_denutrition\\_personnes\\_agees.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_denutrition_personnes_agees.pdf) > (Page consultée le 23/08/2013).

- [82] MEUNIC J., GARABIGE V., BLANC-VINCENT M.P., LALLEMAND Y., BACHMANN P. « Bonnes pratiques pour la prise en charge diététique des patients atteints de cancer des voies aérodigestives supérieures ». *Bulletin du Cancer*. Octobre 1999. Vol. 86, n°10, p 843-54.
- [83] RAYNARD B. « Les compléments nutritionnels oraux en oncologie (en dehors de la période périopératoire) ». *Nutrition Clinique et Métabolique*. Juin 2006. Vol. 19, n°2, p. 102-106.
- [84] COMITÉ EDUCATIONNEL ET DE PRATIQUE CLINIQUE DE LA SFNEP. « Questions de Nutrition Clinique de l'adulte. A l'usage de l'interne et du praticien ». Edition 2006. 201 p.
- [85] LACOUR B. « Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. » *Revue Francophone de Laboratoires*. Avril 2013. n°451.
- [86] LIVIO F., BIOLLAZ J., BURNIER M. « Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. » *Revue Médicale Suisse*. 2008. n°4, p. 2596-600.
- [87] LICHTMAN S. M., WILDIERS H., LAUNAY-VACHER V., STEER C., CHATELUT E., AAPRO M. « International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. » *European Journal of Cancer*. 2007. Vol. 43, p. 14-34.
- [88] JAUNIN-STALDER N., PASCHE O., CORNUZ J. « Patients avec des tests hépatiques perturbés : que faire? » *Revue Médicale Suisse*. 2009. n°5, p. 2410-4.
- [89] HALL S. « A user's guide to selecting a comorbidity index for clinical research ». *Journal of Clinical Epidemiology*. 2006. Vol. 59, p. 849-855.
- [90] NEUZILLET Y. « L'évaluation des morbidités compétitives et des scores d'évaluation de la morbidité compétitive. » *Progrès en urologie*. 2009. Vol. 19 Suppl, n°3, p. S80-S86.
- [91] Pr TRÉDANIEL J. « Les médicaments du cancer ». 2009. 322 p.
- [92] VIDAL HOPTIMAL. «Cisplatine». 27 Avril 2012. [En ligne] Disponible sur <http://hermes.chu.fr:8012/showProduct.html?productId=3942> (Page consultée le 01/05/2013).
- [93] VIDAL HOPTIMAL. «Fluorouracile». 14 Mars 2012. [En ligne] Disponible sur <http://hermes.chu.fr:8012/showProduct.html?productId=117141> (Page consultée le 01/05/2013).
- [94] VIDAL HOPTIMAL. «Irinotécan». 19 Août 2010. [En ligne] Disponible sur <http://hermes.chu.fr:8012/showProduct.html?productId=101799> (Page consultée le 01/05/2013).



[95] VIDAL HOPTIMAL. «Oxaliplatine». 05 Décembre 2008. [En ligne] Disponible sur <http://hermes.chu.fr:8012/showProduct.html?productId=85970> (Page consultée le 01/05/2013).

[96] GAMELIN L., BOISDRON-CELLE M., MOREL A., POIRIER A. L., BERGER V., GAMELIN E., TOURNIGRAND C., DE GRAMONT A. « Oxaliplatin-related neurotoxicity : interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. » *Journal of Clinical Oncology*. Mars 2008. Vol. 26, n°7, p. 1188-9.

[97] GROTHEY A., NIKCEVICH D. A., SLOAN J. A., KUGLER J. W., SILBERSTEIN P. T., DENTCHEV T., WENDER D. B., NOVOTNY P. J., CHITALEY U., ALBERTS S. R., LOPRNZI C. L. « Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer : NCCTG N04C7. » *Journal of Clinical Oncology*. Février 2011. Vol. 29, n°4, p. 421-427.

[98] LOPRNZI C. L., QIN R., DAKHIL S. R., FEHRENBACHER L., STELLA P. J., ATHERTON P. J., SEISLER D., QAMAR R., LEWIS G. C., GROTHEY A. « Phase III randomized, placebo (PL)-controlled, double-blind study of intravenous calcium/magnesium (CaMg) to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (sNT) N08CB : an alliance for clinical trials in oncology study. » *Journal of Clinical Oncology, 2013 ASCO Annual Meeting Proceeding (Post-Meeting Edition)*. Mai 2013. Vol. 31, n°15 Suppl.

[99] VIDAL HOPTIMAL. «Taxotere». 22 Novembre 2012. [En ligne] Disponible sur <http://hermes.chu.fr:8012/showProduct.html?productId=96959> (Page consultée le 01/05/2013).

[100] VIDAL HOPTIMAL. «Erbix». 03 Novembre 2012. [En ligne] Disponible sur <http://hermes.chu.fr:8012/showProduct.html?productId=79024> (Page consultée le 01/05/2013).

[101] OLLIVIER S., FONCK M., BÉCOUARN Y., BRUNET R. « Dacarbazine, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced neuroendocrine tumors : a phase II trial » *American Journal of Clinical Oncology*. 1998. Vol. 21, n°3, p. 237-40.

[102] FINE R., AND AL. « Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers : The Pancreas Center at Columbia University experience. » *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 31 Janvier 2013. Vol. 71, n°3, p. 663-70.

## **TABLE DES MATIERES :**

SOMMAIRE .....	p5
ABRÉVIATIONS .....	p7
INTRODUCTION .....	p10
LES CANCERS DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES ET DIGESTIFS : ÉPIDEMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE .....	p11
1. Cancers des voies aéro-digestives supérieures.....	p11
1.1. Epidémiologie .....	p11
1.2. Anatomies des VADS .....	p12
1.3. Diagnostic et bilan initial .....	p14
1.3.1. Examen clinique .....	p14
1.3.2. Bilan d'extension .....	p15
1.3.3. Classification .....	p15
1.3.4. Bilan pré-thérapeutique .....	p18
1.4. Prise en charge thérapeutique .....	p19
1.4.1. Généralités .....	p19
1.4.2. Chirurgie .....	p20
1.4.3. Radiothérapie .....	p22
1.4.4. Chimiothérapie .....	p23
1.4.5. Suivi carcinologique .....	p24
2. Cancers digestifs .....	p26
2.1. Cancer de l'œsophage .....	p26
2.1.1. Epidémiologie .....	p26
2.1.2. Anatomie de l'œsophage .....	p26
2.1.3. Diagnostic, bilan initial et classification .....	p26
2.1.4. Prise en charge thérapeutique .....	p28
2.1.4.1. Chirurgie .....	p28
2.1.4.2. Radiothérapie et radio-chimiothérapie .....	p28
2.1.4.3. Chimiothérapie .....	p28
2.1.4.4. Les traitements endoscopiques .....	p28
2.1.5. Suivi carcinologique .....	p29
2.2. Cancer de l'estomac .....	p29

2.2.1. Epidémiologie .....	p29
2.2.2. Anatomie .....	p30
2.2.3. Diagnostic, bilan initial et classification .....	p30
2.2.4. Prise en charge thérapeutique .....	p31
2.2.4.1. Chirurgie .....	p31
2.2.4.2. Traitement endoscopique .....	p31
2.2.4.3. Chimiothérapie .....	p32
2.2.5. Suivi carcinologique .....	p32
2.3. Cancer de l'intestin grêle .....	p33
2.3.1. Epidémiologie .....	p33
2.3.2. Anatomie .....	p33
2.3.3. Diagnostic, bilan initial et classification .....	p33
2.3.4. Prise en charge thérapeutique .....	p34
2.3.4.1. Chirurgie .....	p34
2.3.4.2. Chimiothérapie .....	p35
2.3.5. Suivi carcinologique .....	p35
2.4. Cancer colorectal .....	p35
2.4.2. Epidémiologie .....	p35
2.4.1. Anatomie du côlon et du rectum .....	p36
2.4.3. Diagnostic, bilan initial et classification .....	p36
2.4.4. Prise en charge thérapeutique .....	p38
2.4.4.1. Cancer du côlon .....	p38
2.4.4.1.1. Chirurgie .....	p38
2.4.4.1.2. Traitement endoscopique .....	p39
2.4.4.1.3. Chimiothérapie .....	p39
2.4.4.2. Cancer rectal .....	p40
2.4.4.2.1. Chirurgie .....	p40
2.4.4.2.2. Radiothérapie .....	p41
2.4.4.2.3. Chimiothérapie .....	p41
2.4.5. Suivi carcinologique .....	p41
2.5. Cancer du canal anal .....	p42
2.5.1. Epidémiologie .....	p42
2.5.2. Anatomie .....	p42
2.5.3. Diagnostic, bilan initial et classification .....	p42
2.5.4. Prise en charge thérapeutique .....	p43
2.5.4.1. Chirurgie .....	p43

2.5.4.2. Radiothérapie .....	p43
2.5.4.3. Chimiothérapie .....	p44
2.5.5. Suivi carcinologique .....	p44
2.6. Carcinome hépatocellulaire .....	p44
2.6.1. Epidémiologie .....	p44
2.6.2. Anatomie .....	p45
2.6.3. Diagnostic, bilan initial et classification .....	p45
2.6.4. Prise en charge thérapeutique .....	p46
2.6.4.1. Transplantation hépatique .....	p46
2.6.4.2. Résection : hépatectomie partielle .....	p46
2.6.4.3. Destruction percutanée .....	p46
2.6.4.4. Chimio-embolisation artérielle intrahépatique .....	p47
2.6.4.5. Chimiothérapie .....	p47
2.6.4.6. Traitements complémentaires .....	p47
2.6.5. Suivi carcinologique .....	p47
2.7. Cancer des voies biliaires .....	p48
2.7.1. Epidémiologie .....	p48
2.7.2. Anatomie .....	p48
2.7.3. Diagnostic et bilan initial .....	p49
2.7.4. Prise en charge thérapeutique .....	p49
2.7.4.1. Chirurgie .....	p49
2.7.4.2. Radiothérapie .....	p49
2.7.4.3. Chimiothérapie .....	p50
2.7.4.4. Chirurgie palliative .....	p50
2.7.5. Suivi carcinologique .....	p50
2.8. Cancer du pancréas .....	p51
2.8.1. Epidémiologie .....	p51
2.8.2. Anatomie .....	p51
2.8.3. Diagnostic, bilan initial et classification .....	p51
2.8.4. Prise en charge thérapeutique .....	p52
2.8.4.1. Chirurgie curative .....	p52
2.8.4.2. Chirurgie palliative .....	p53
2.8.4.3. Chimiothérapie .....	p53
2.8.5. Suivi carcinologique .....	p54
2.9. Tumeurs endocrines digestives .....	p54
2.9.1. Epidémiologie et Anatomie .....	p54

2.9.2. Diagnostic, bilan initial et classification .....	p54
2.9.3. Prise en charge thérapeutique .....	p56
2.9.4. Suivi carcinologique .....	p56
2.10. Tumeurs stromales gastro-intestinales .....	p57
2.10.1. Epidémiologie .....	p57
2.10.2. Anatomie .....	p57
2.10.3. Diagnostic et bilan initial .....	p57
2.10.4. Prise en charge thérapeutique .....	p57
2.10.4.1. Surveillance .....	p57
2.10.4.2. Chirurgie .....	p57
2.10.4.3. Chimiothérapie .....	p58
2.10.4.4. Radiothérapie .....	p58
2.10.5. Suivi carcinologique .....	p58
<b>TOXICITÉS DES CHIMIOTHÉRAPIES UTILISÉES DANS LES CANCERS DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES ET DIGESTIFS : DESCRIPTION, PRISE EN CHARGE ET FACTEURS A PRENDRE EN COMPTE DANS LEUR APPARITION .....</b>	<b>p59</b>
<b>1. Les toxicités des chimiothérapies .....</b>	<b>p59</b>
1.1. Généralités .....	p59
1.2. Toxicités hématologiques .....	p59
1.2.1. Leucopénie .....	p59
1.2.2. Neutropénie .....	p59
1.2.3. Lymphopénie .....	p63
1.2.4. Thrombopénie .....	p63
1.2.5. Anémie .....	p64
1.3. Toxicités digestives .....	p65
1.3.1. Mucite .....	p65
1.3.2. Nausées, vomissements .....	p67
1.3.3. Diarrhées .....	p72
1.3.4. Constipation .....	p73
1.3.5. Les autres toxicités digestives .....	p74
1.4. Toxicités dermatologiques .....	p74
1.4.1. Alopécie .....	p74
1.4.2. Xérose .....	p75
1.4.3. Eruption acnéiforme .....	p76

1.4.4. Périonyxis .....	p77
1.4.5. Fissures cutanées .....	p77
1.4.6. Syndrome mains-pieds .....	p77
1.4.7. Hyperpigmentation .....	p78
1.4.8. Oncholyse .....	p78
1.5. Toxicités neurologiques .....	p78
1.5.1. Neuropathie périphérique .....	p78
1.5.2. Ototoxicité .....	p80
1.5.3. Encéphalopathie .....	p80
1.6. Toxicités cardiovasculaires .....	p81
1.6.1. Hypertension artérielle .....	p81
1.6.2. Insuffisance cardiaque .....	p82
1.6.3. Troubles du rythme cardiaque .....	p83
1.6.4. Atteinte coronarienne .....	p84
1.6.5. Thrombose veineuse .....	p84
1.6.6. Extravasation d'agent anticancéreux .....	p85
1.7. Toxicités rénales .....	p86
1.7.1. Insuffisance rénale .....	p86
1.7.2. Protéinurie .....	p87
1.7.3. Syndrome de rétention hydrique .....	p88
1.7.4. Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) .....	p88
1.8. Anaphylaxie .....	p89
1.9. Autres toxicités .....	p90
1.9.1. Asthénie .....	p90
1.9.2. Infertilité .....	p90
1.9.3. Douleurs .....	p91
1.9.4. Toxicité pulmonaire .....	p91
1.9.5. Toxicité oculaire .....	p92
1.9.6. Troubles métaboliques et hormonaux .....	p92
1.9.7. Troubles psychologiques .....	p92
2. Facteurs à prendre en compte lors d'apparition de toxicités .....	p93
2.1. Âge .....	p93
2.2. Etat général .....	p94

2.3. Etat nutritionnel .....	p94
2.4. Fonction rénale .....	p97
2.5. Fonction hépatique .....	p98
2.6. Autres comorbidités .....	p99
<b>ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES FACTEURS INFLUENÇANT L'APPARITION DE TOXICITÉS LORS DE L'UTILISATION DES CHIMIOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES DANS LES CANCERS DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES ET DIGESTIFS .....</b>	
<b>1. Introduction .....</b>	<b>p101</b>
<b>2. Matériel et méthode .....</b>	<b>p102</b>
2.1. Choix des protocoles .....	p102
2.2. Choix de la population .....	p103
2.3. Choix des facteurs étudiés .....	p104
2.4. Toxicités étudiées .....	p109
2.5. Méthode statistique .....	p109
<b>3. Résultats .....</b>	<b>p110</b>
3.1. Groupe FOLFOX .....	p110
3.2. Groupe FOLFIRINOX .....	p117
3.3. Groupe TPF .....	p123
3.4. Groupe Cetuximab-Cisplatine-5-Fluorouracile .....	p128
<b>4. Discussion .....</b>	<b>p135</b>
4.1. Interprétation des résultats .....	p135
4.2. Limites de l'étude .....	p141
<b>5. Conclusion .....</b>	<b>p142</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>p143</b>
<b>Annexe 1 : Protocoles de chimiothérapies .....</b>	<b>p143</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>p152</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>p162</b>
<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>p169</b>
<b>TABLE DES TABLES .....</b>	<b>p170</b>

SERMENT DE GALIEN .....p172



## **TABLE DES FIGURES :**

Figure 1. Voies aéro-digestives supérieures coupes sagittales. *Source : Guide ALD. Cancer des voies aéro-digestives supérieures. Novembre 2009 [2].*

Figure 2. Larynx coupe frontale. *Source : Guide ALD. Cancer des voies aéro-digestives supérieures. Novembre 2009 [2].*

Figure 3: Neck Dissection. *Source : Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(7):751-758 [4].*

Figure 4 : Arbre décisionnel d'indication des G-CSF dans les neutropénies (EORTC).

Figure 5 : Répartition des toxicités par type et par grade dans le groupe FOLFOX.

Figure 6 : Répartition des toxicités par type et par grade dans le groupe FOLFIRINOX.

Figure 7 : Répartition des toxicités par type et par grade dans le groupe TPF.

Figure 8 : Répartition des toxicités par type et par grade dans le groupe Cetuximab-cisplatine-5-fluorouracile.

## **TABLE DES TABLES :**

Table 1. Répartition des types histologiques en fonction des facteurs de risque. *Source : Guide ALD. Cancer des voies aéro-digestives supérieures. Novembre 2009 [2].*

Table 2 : Atteinte métastatique selon la localisation primitive et l'aire ganglionnaire. *Source : Cancéroguide ORL 2011 [3].*

Table 3 : Classification TNM des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. *Source : Cancéroguide ORL 2011 (classification TNM 2009, 7<sup>ème</sup> édition) [3]*

Table 4 : Classification TNM des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, adaptée selon le site d'envahissement. *Source : Cancéroguide ORL 2011 (classification TNM 2009, 7<sup>ème</sup> édition) [3].*

Table 5 : Classification par stade des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. *Source : Cancéroguide ORL 2011 [3].*

Table 6 : Classification TNM des carcinomes nasopharyngés. *Source : Cancéroguide ORL 2011 (classification TNM 2009, 7<sup>ème</sup> édition) [3].*

Table 7 : Classification par stade des carcinomes nasopharyngés. *Source : Cancéroguide ORL 2011 [3].*

Table 8 : Facteurs pronostiques des cancers des VADS. *Source : Cancéroguide ORL 2011 [3].*

Table 9. Différentes chirurgies possibles selon la topographie de la tumeur. *Source : Guide ALD. Cancer des voies aéro-digestives supérieures. Novembre 2009 [2].*

Table 10 : Classification TNM (UICC 2002) des cancers de l'œsophage.

Table 11 : Classification TNM (UICC 2009) des cancers de l'estomac.

Table 12 : classification TNM (UICC 2009, 7<sup>ème</sup> édition) des cancers de l'intestin.

Table 13 : classification de TNM UICC et AJCC (7<sup>ème</sup> édition) des cancers du colon

Table 14 : Classification TNM UICC 2009 (7<sup>ème</sup> édition) des cancers du rectum.

Table 15 : Classification TNM UICC 2002 (6<sup>ème</sup> édition) des cancers du canal anal.

Table 16 : Score de Child Pugh.

Table 17 : Classification TNM AJCC 2009 (7<sup>ème</sup> édition) des cancers du pancréas.

Table 18 : Classification TNM UICC de tumeurs endocrines digestives.

Table 19 : Estimation du risque de récurrence des GIST localisées réséquées, NIH.

Table 20 : Grades des leucopénies selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Table 21 : Grades des neutropénies selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Table 22 : Niveaux de risque de neutropénie des protocoles de chimiothérapie.

Table 23 : Score de MASCC d'identification des patients en neutropénie fébrile à faible risque de complication.

Table 24 : Grades des lymphopénies selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Table 25 : Grades des thrombopénies selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Table 26 : Grades des anémies selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Table 27 : Diagnostic biologique des anémies.

Table 28 : Grades des mucites selon l’OMS.

Table 29 : Grades des nausées selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Table 30 : Grades des vomissements selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Table 31 : Niveaux émétisants des chimiothérapies.

Table 32 : Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits selon le niveau émétisant des protocoles de chimiothérapie.

Table 33 : Grades des diarrhées selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Table 34 : Grades des constipations selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Table 35 : Grades des éruptions acnéiformes selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Table 36 : Grades des syndromes mains-pieds selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Table 37 : Grades des neuropathies périphériques selon les critères de toxicité NCI-CTC version 4.

Table 38 : Grades des encéphalopathies.

Table 39 : Cytotoxiques et risque d’extravasation.

Table 40 : Grades des réactions anaphylactiques selon les critères de toxicité de NCI-CTC version 4.

Table 41 : Indicateurs de l’état nutritionnel.

Table 42 : Pourcentages de toxicités par grade dans le groupe FOLFOX.

Table 43 : Pourcentages de toxicités par grade dans le groupe FOLFIRINOX.

Table 44 : Pourcentages de toxicités par grade dans le groupe TPF.

Table 45 : Pourcentages de toxicités par grade dans le groupe Cetuximab-cisplatine-5-fluorouracile.

## **SERMENT DE GALIEN :**

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

### Résumé :

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures et digestifs sont parmi les cancers les plus fréquents en France. Leur prise en charge comprend divers traitements comme la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie anticancéreuse. Ces traitements, et plus particulièrement les chimiothérapies, engendrent cependant de nombreuses toxicités, aux symptomatologies variées. Elles ont fréquemment pour conséquence une diminution des doses de chimiothérapie voire un arrêt complet du protocole utilisé.

Nous avons donc mené une étude rétrospective portant sur les relations entre ces toxicités et les facteurs pouvant influencer leur apparition. Cette étude a été réalisée sur quatre cohortes de patients traités par des protocoles de chimiothérapie différents : FOLFOX ou FOLFIRINOX pour les cancers digestifs, et TPF ou Cetuximab-cisplatine-5-fluorouracile pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures. Son objectif est de mieux anticiper la survenue de toxicité, et de mettre ainsi en place une prévention adéquate. Nous avons pu observer que des facteurs tels que l'âge, le sexe, l'état général, l'état nutritionnel, la fonction hépatique, ont un impact sur le développement de certaines toxicités (digestives, hématologiques, etc). Une évaluation de ces facteurs avant la mise en place du traitement et une surveillance tout au long de la prise en charge sont essentielles.

*Mots-clés* : chimiothérapie anticancéreuse, toxicités, facteurs.

### Abstract :

Head and neck and digestive cancers are among the most common cancers in France. Their support includes different treatments such as surgery, radiotherapy and chemotherapy. These treatments, particularly chemotherapy, however generate manifold toxicities, with various symptomatologies. They frequently result in lower doses of chemotherapy or a complete shutdown of the protocol used.

Therefore, we conducted a retrospective study on the relationship between toxicities and factors influencing their appearance. This study was performed in four cohorts of patients treated with different chemotherapy regimens: FOLFOX or FOLFIRINOX for digestive cancers, and TPF or Cetuximab-cisplatin-5-fluorouracil for head and neck cancers. Its aim is to anticipate the occurrence of toxicity, and so establish adequate prevention. We observed that factors such as age, sex, general state of health, nutritional status, liver function, have an impact on the development of some toxicities (gastrointestinal, hematological, and so). An assessment of these factors prior to initiation of treatment and monitoring throughout the care are essential.

*Keywords*: chemotherapy, toxicities, factors.