

Académie d'Orléans-Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2015

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

PREAULT Mickael

Née le 26 juin 1985 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 14/9/15

TITRE

Relation entre la prise d'un traitement par statines et la toxicité aigue chez des patients ayant une irradiation pour un cancer ORL

Jury

Président :

Monsieur le Professeur G. Calais, PU-PH, Oncologie Radiothérapie, CHRU Bretonneau

Membres :

Monsieur le Professeur C. Linassier, PUPH, Oncologie médicale, CHRU Bretonneau

Monsieur le Professeur S. Morinière, PUPH, Chirurgie cervico-faciale et O.R.L., CHRU Bretonneau

Madame le docteur S. Chapet, PH, Oncologie Radiothérapie, CHRU Bretonneau

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie* Professeur
Mathias BUCHLER, *Relations internationales* Professeur Hubert
LARDY, *Moyens – relations avec l'Université* Professeur Anne-
Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale* Professeur
François MAILLOT, *Formation Médicale Continue* Professeur
Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P. BARDOS - Ch. BERGER –
J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P. FAUCHIER - B. GRENIER –
A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD -
G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - J.P. MUH -
J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE
– J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel.....	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian.....	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
	BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; Addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian.....	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles.....	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre.....	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck.....	Urologie
	BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
	CALAIS Gilles.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe.....	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry.....	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles.....	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne.....	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc.....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe.....	Psychiatrie d'Adultes
	GYAN Emmanuel.....	Hématologie ; thérapie cellulaire
	GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain.....	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves.....	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice.....	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis.....	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier.....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Régis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier.....	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline.....	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie

	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent.....	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François.....	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
	POTIER Alain.....	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David.....	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe.....	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille.....	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire

	ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David.....	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie..	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline.....	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (<i>CSC T</i>)
Mme	CRINIÈRE Lise	Praticien Hospitalier
endocrino		
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier
sémiologie		
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier
sémiologie		
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (<i>CSC T</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme DELORE ClaireOrthophoniste
MM. GOUIN Jean-MariePraticien Hospitalier
MONDON KarlPraticien Hospitalier
Mme PERRIER DanièleOrthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme LALA EmmanuellePraticien Hospitalier
M. MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

Remerciements

A Monsieur le Professeur Calais,
Professeur des Universités en Radiothérapie et Chef de Service au CHRU de Tours.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury,
Vous m'avez donné votre confiance et soutenu dans ce projet de thèse.
Je vous remercie de votre supervision et de votre enseignement durant mes 2 semestres au CORAD.

Veillez trouver ici, Monsieur le Professeur, le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Chapet,
Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail.
Je vous remercie pour m'avoir aidé tout au long de ce projet, de sa conception jusqu'à sa rédaction.
Je vous remercie pour m'avoir guidé et aidé et cela même durant vos vacances.
J'ai admiré la relation de confiance que vous avez développée avec vos patients.
J'ai été ravi d'avoir travaillé et appris à vos côtés.

Veillez recevoir ici l'expression de mon amicale reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur Linassier,
Professeur des Universités en Oncologie et Chef de Service au CHRU de Tours.
Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.
Je vous remercie de votre accueil et votre enseignement durant mon semestre dans votre service d'oncologie.

Veillez trouvez ici, Monsieur le Professeur, le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Morinière,
Professeur des Universités en Chirurgie Cervico-Faciale et ORL, Chef de Service au CHRU de Tours.
Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.
La multidisciplinarité que vous nous apportez nous paraît indispensable.

Veillez trouvez ici, Monsieur le Professeur, l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Je tiens à adresser mes remerciements à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail de recherche, sans qui celui-ci n'aurait pu aboutir.

-A Pascal Garaud, je vous remercie d'avoir réalisé mes statistiques. Merci de votre réactivité et efficacité.

-Au Docteur Descriaud, merci pour l'analyse buccodentaire de tous les patients inclus. Merci aussi d'avoir partagé avec moi votre expérience sur les soins dentaires des patients en cancérologie ORL.

-A l'équipe des radiothérapeutes, au Docteur Ruffier, au Docteur Bernadou, au Docteur Pointreau et au Docteur Blanchecotte. Vous m'avez aidé et conseillé pour le recueil des données. Merci pour votre bienveillance.

-A l'ensemble des manipulateurs en radiothérapie.

Vous m'avez soutenu. Vous avez été indispensables à la réalisation de mes consultations de surveillance en cours de traitement. Merci pour votre accueil et votre sympathie.

Merci à Philippe le catalan qui sait faire semblant de faire du patin à glace, à Nathalie une super woman, à Jenifer pour son style, à Aurore pour son efficacité, à Estelle pour sa chevelure, à Catherine pour sa sagesse, à Maxime le basketteur, au pape Pie XII alias Pierre Damien, à Xavier qui a mis la cumbia dans nos cœurs, à Danielle pour sa bonne humeur, à Céline pour sa coolitude, à Christelle pour sa zénitude, à Yves pour sa virilité.

-A l'équipe de dosimétrie et physique.

A Julie, merci pour ta disponibilité et ta réactivité ainsi que pour ton aide apportée pour la récupération de la dosimétrie des patients.

Merci à Chacha, Cécile et Céline pour m'avoir appris l'usage des logiciels de dosimétrie Eclipse et Isogray.

Merci David pour ton côté bad boy.

Merci Pascal pour tes enseignements passionnés et passionnants.

-Aux collègues secrétaires, Elodie, Gigi, Patricia, Valérie, Marie Agnès et Muriel. Merci d'avoir pris le temps de récupérer les dossiers pour l'analyse.

-A Isabelle Monier et Isabelle Aloin, merci pour vos disponibilités et vos conseils dans la mise en place des règles hygiéno-diététique standardisées indispensables à notre étude.

-Merci à tous les patients ayant accepté de participer à cette étude.

Je tiens également à remercier les médecins et équipes de soins qui m'ont accueilli tout au long de mon parcours d'internat et qui m'ont appris l'exercice de la médecine. Je pense en particulier, par ordre chronologique au Dr Arsène, au Dr Lemaire, aux membres du service de radiothérapie d'Orléans, au Dr Narciso, au Dr Vegas, aux membres du service de gastro-entérologie de Trousseau, aux membres du service du Corad, au Professeur Barillot, au Dr Reynaud-Bougnoix, aux collègues du service du Cort 37, au docteur Cailleux pour avoir été mon mentor de la radiothérapie et de la grève. Au docteur Boisserie, merci pour votre apprentissage de la nasofibroscopie, votre management et vos conseils. Au Docteur Tournat, merci pour vos précieux conseils et de m'avoir fait connaître votre réseau dacquois. Au service de radiologie de Bretonneau, au Pr Cottier, au Dr Favelle, au Dr Saint Hilaire, au Dr Bleuzen, au Dr Roulot et au Dr Bertrand.

Merci aux infirmiers de l'hôpital de semaine Stéphanie, Thierry, Valérie, Lise. Merci aux infirmiers en hôpital classique Gaëlle, Marie France et j'en oublie bien d'autres.

A Jacqueline, merci pour ton accueil au secrétariat d'oncologie.

A Madame D., merci pour votre gentillesse et vos bonbons.

A Coralie, externe d'exception qui m'a ouvert les yeux sur Jeanne et Serge.

Je dédicace ce travail aux membres de ma famille qui ont toujours été présents à mes côtés et qui sont assurés de mon affection.

A ma mère de m'avoir toujours soutenu et aidé et sans qui tout ceci n'aurait pas été possible.

A mon père pour ses conseils et son soutien,

A mes frères et sœurs.

A Nicolas l'aîné de la famille. Merci pour ton soutien, tes leçons de conduite. Je te souhaite tout le bonheur possible et la réussite pour tes examens.

A Sophia, merci pour ton caractère vivant, ta franchise et ta jovialité. Je te souhaite tout le bonheur possible.

A Anna, je te félicite pour ta réussite au concours d'audioprothésiste, je crois en toi. Ton caractère rêveur te rend radieuse comme moi. Je te souhaite plein de bonheur.

Merci à ma grand-mère pour ta joie de vivre

A Dina et Minski, soutenez vous mutuellement, nos pensées sont avec vous.

Merci aux autres membres de ma famille, à ceux qui ont pu venir me soutenir ce jour et à ceux qui auraient aimé être là.

A mes amis, qui sont assurés de toute mon affection. Je remercie Paulo, Jordan et Emilie les alsaciens, Aurélie, Steeve le corse, Xavier, Fabrice, Philippe, Bruno, Valérie, Vanessa, Giovanni, Jeanne et Pierre, Raphael, Julia et Vladimir

A mes co-internes, Marie-Agnès, Anne-Blandine, Thomas, Armelle, Hortense, Clémentine, Dang, Maud, David, Céline, Aurélien, Jean Nicolas, Sydney, Zaki, Helena, Kevin, Bruno, Anthony.

Merci à Catherine ma chérie, pour son soutien dans les moments difficiles, son rayonnement dans les moments heureux et sa bienveillance.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

« ¿Qué es la vida? Un frenesí.
¿Qué es la vida? Una ilusión, una sombra, una ficción;
y el mayor bien es pequeño;
que toda la vida es sueño, y los sueños, sueños son. »

«Qu'est ce que la vie? Une frénésie.
Qu'est ce que la vie? Une illusion, une ombre, une fiction,
et le plus grand bien est peu de chose,
la vie est un rêve, et les rêves ne sont que des rêves. »

Pedro Calderón de la Barca

Un camí! Quina cosa mes curta de dir!
Quina cosa més llarga de seguir!

Un chemin! Quelle chose si courte à dire!
Quelle chose si longue à suivre!

Josep Maria de Segarra

Relation entre la prise d'un traitement par statines et la
toxicité aigue chez des patients ayant une irradiation
pour un cancer ORL

Statins treatment and acute toxicity in patients receiving
radiation therapy for head and neck cancer

Résumé

Objectifs de l'étude : Évaluer l'intensité de la toxicité aiguë d'une irradiation chez des patients porteurs d'un carcinome des voies aéro digestives supérieures et ayant un traitement par statines pour une pathologie cardiovasculaire intriquée comparée à celle des patients recevant le même type d'irradiation mais ne prenant pas de statines.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte prospective observationnelle qui s'est déroulée de mars 2014 à avril 2015 dans le service d'oncologie et radiothérapie du CHU de Tours. Nous avons inclus 99 patients ayant un carcinome histologiquement prouvé, recevant un traitement en intention curative par radiothérapie externe. L'âge médian des patients était de 63 ans (41-84 ans). 24 patients (24%) recevaient des statines et 75 (76%) n'en prenaient pas. Quinze pourcent des patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante et 48% des patients ont eu une chimiothérapie concomitante à leur irradiation. Cinquante huit pourcent des patients étaient irradiés en post opératoire. Les toxicités radiques ont été gradées de façon hebdomadaire, selon l'échelle CTCAEV3, lors des consultations réalisées par le même radiothérapeute.

Le critère de jugement principal était l'intensité de la mucite et les critères d'évaluation secondaires étaient la xérostomie, l'épithélite et la dysphagie.

Résultats : Les durées moyennes de mucite de grade supérieur ou égal à 3 étaient respectivement de 1[(-0.5)-(2.5)] et 1.6 [(-0.6)-(3.34)] semaines chez les patients prenant un traitement par statines versus ceux qui n'en prenaient pas ($p=0.17$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes pour l'incidence de la xérostomie, de l'épithélite et de la dysphagie. L'impact des paramètres de confusion tels que : l'âge, le tabagisme, le diabète et la chimiothérapie concomitante sur la mucite, l'épithélite, la dysphagie et la xérostomie a été évalué mais les résultats restent non significatifs.

Conclusion : Cette étude n'a pas permis de retrouver de réduction significative de la mucite lors de l'irradiation de la sphère ORL chez des patients traités par statines. L'inclusion d'un nombre supérieur de patients pourrait confirmer ou infirmer cette hypothèse suggérée par les données de la littérature

Mots clés : statines, mucite, toxicité aiguë, cancer ORL, radiothérapie

Abstract

Purpose : To evaluate whether the acute toxicity observed in head and neck cancer is modified for patients receiving statins treatments for cardiovascular disease compared to patients who receive radiotherapy for the same treatment without any statins treatments.

A prospective cohort study was conducted between march 2014 and april 2015 within the oncology and radiotherapy department of the Tours hospital. 99 patients with head and neck carcinoma histologically proved, received external radiotherapy. Median age was 63 years (41-83 years). 24 % of patients received statins treatments whereas 76 % hadn't statins treatments. 15% of patients received neoadjuvant chemotherapy and 48% received concomitant chemo-radiotherapy. 58% were irradiated in a post operative setting. Acute radiation toxicity was evaluated weekly using the CTCAEV3 scale by the same physician. Primary end point was the mucositis grading and the secondary end points were xerostomia, skin toxicity and dysphagia .

Results

The average duration of grade > 2 of mucositis were respectively of : 1[(-0.5) - (2.5)] and 1.6 [(0.6) - (3.34)] weeks for the patients receiving a statin treatment, compared to the others who didn't received that treatment ($P = 0.17$). No significant differences were observed between the 2 groups reporting xerostomia, skin toxicity and dysphagia. The impact of confusion parameters such as age, active smoking, diabetes and concomitant chemoradiotherapy on mucositis, skin toxicity, dysphagia and xerostomia were evaluated but the results remain non significant.

Conclusion

In patients receiving radiotherapy for head and neck cancer, no significative difference were observed reporting acute toxicity between those who received statins treatment and those who did not.

Keywords : statins, mucositis, acute toxicity, head and neck cancer, radiotherapy

Table des matières

Liste des abréviations	18
1. INTRODUCTION	19
-Rôle des statines en cancérologie	19
-Physiopathologie	20
-Enjeu de la réduction de la mucite en radiothérapie	20
2. MATERIELS ET METHODES	22
2-1 Type d'étude	22
2-2 Critères d'inclusion	22
2-3 Déroulement de l'étude	22
2-4 Caractéristiques de la population	24
2-4-1 Caractéristiques des patients	24
2-4-2 Caractéristiques du traitement	26
2-4-3 Traitement préventif de la mucite et de l'épithélite radique	32
2-5 Critères d'évaluation	33
2-6 Analyse statistique	33
3. RESULTATS	34
3-1 Causes d'interruption et d'arrêt prématuré du traitement	34
3-2 Evaluation du critère de jugement principal	34
3-3 Analyse des Facteurs de confusion du critère de jugement principal	37
3-3-1 Diabète	37
3-3-2 Age	37
3-3-3 Chimiothérapie	37
	16

3-3-4 Tabac	37
3-4 Analyse en sous groupe	38
3-5 Evaluation des critères de jugement secondaire	38
3-5-1 Dysphagie	38
3-5-2 Epithélite	39
3-5-3 Xérostomie	40
 4. DISCUSSION	 42
 5. CONCLUSION	 46
 Références	 47
Annexes	49
Annexe 1 Conseils hygiéno-diététiques	49
Annexe 2 Fiche d'évaluation initiale	51
Annexe 3 Fiche d'évaluation hebdomadaire	53
Annexe 4 Fiche d'évaluation finale	55

Liste des abréviations

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : Accident vasculaire cérébral

CHU : Centre hospitalier universitaire

CORAD : Clinique d'oncologie et de radiothérapie

CTCAEV 3 : Common terminology criteria for adverse events version 3

DCI : Dénomination commune internationale

Dmax : Dose maximale

Dmoy : Dose moyenne

GTPase : Guanosine 5'-Triphosphatase

Gy : Gray

HBV : Virus de l'hépatite b

HCV : Virus de l'hépatite c

HMG-CoA : 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A

IBDQ-B : Inflammatory bowel disease questionnaire

IMC : Indice de masse corporelle

OAR : Organe à risque

OMS : Performans Status

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PTV : Planning target volume

RCMI : Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité

RR : Risque relatif

TNM : Tumeur nodes metastases

TPF : Taxotere-Cisplatine-5 Fluorouracile

V26 Gy : Volume qui reçoit 26 Gray

INTRODUCTION

Actuellement, les statines sont largement utilisées dans le traitement des dyslipidémies quand les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas. En effet, plusieurs études randomisées contrôlées versus placebo ont démontré le bénéfice de l'inhibiteur 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A réductase (statine) dans la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Plus récemment d'autres rôles des statines ont été mis en évidence en cancérologie, notamment une étude danoise observationnelle rétrospective portant sur environ 296000 patients a retrouvé qu'un traitement par statine réduisait significativement le risque de décès secondaires spécifique au cancer de l'ordre de 15 % (1).

Deux études rétrospectives de cohorte sur 33400 patients qui avaient une infection à VHB et chez 61000 patients avec une infection à VHC Ont montré que les statines réduisaient significativement le risque d'hépto-carcinome (2,3).

Dans le cancer du pancréas, une étude rétrospective retrouve également une diminution de son incidence chez les patients traités par statines (4).

Dans une étude finlandaise, il a été rapporté une réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein chez les patients prenant un traitement par statines (5). Une étude contradictoire par McDougall et al (6) rapporte une majoration du risque de cancer du sein chez des patientes prenant des statines depuis au moins 10 ans.

Dans les cancers de prostate une étude (cohorte rétrospective portant sur 1700 patients) a retrouvé qu'un traitement par statines augmentait la survie des patients irradiés pour d'autres auteurs il existait une amélioration de la survie sans récidence biochimique (7–10).

D'autre part, plusieurs études sur l'animal suggèreraient une réduction de l'entérite radique tardive et de la pneumopathie radique tardive lors de la prise d'un traitement par statines par l'animal (11–15).

En cours de radiothérapie les statines diminueraient les toxicités aiguës. Des études expérimentales chez le rat traité par statines ont rapporté une diminution de la toxicité aiguë cutanée et digestive (12–14,16).

Chez l'homme une étude clinique prospective chez 308 patients a montré une diminution significative de la toxicité intestinale aiguë chez des patients recevant une radiothérapie pelvienne, quand ils reçoivent un traitement par statines en raison d'une pathologie cardiovasculaire (17).

Le mécanisme physiopathologique pouvant expliquer la réduction de la toxicité aiguë et chronique serait que les statines bloquent l'enzyme « HMG-CoA réductase », réduisant le stock de mevalonate nécessaire pour l'activation de Rho GTPase (18–20). Ceci aboutirait à l'inhibition de cytokines profibrotiques et proinflammatoires responsables des phénomènes inflammatoires réactionnels à l'irradiation et diminuerait l'interaction entre leucocytes et cellules endothéliales irradiées (15,19,20).

La radiothérapie, exclusive ou postopératoire, joue un rôle majeur dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures. Nous observons depuis une dizaine d'années une tendance à l'intensification thérapeutique avec l'association concomitante de chimiothérapie et ou de thérapies ciblées à la radiothérapie. Ces nouvelles stratégies, visent à améliorer le contrôle locorégional et les probabilités de survie de ces patients mais souvent au prix d'une augmentation significative de la toxicité aiguë, en particulier des mucites oropharyngées (21,22).

La mucite oropharyngée est un effet secondaire habituel des radiothérapies et ou chimiothérapies des cancers oropharyngés (36 à 100 % en cas d'association thérapeutique) (23). Son impact est majeur en terme de morbidité liée au traitement. Cette toxicité altère significativement la qualité de vie des patients et constitue un motif fréquent de recours aux antalgiques opioïdes, à l'hospitalisation et au support nutritionnel par sonde. À son paroxysme, elle peut constituer un motif d'interruption des traitements, diminuant la probabilité de contrôle tumoral grevant le pronostic vital (24). La prise en charge de la mucite,

est donc une préoccupation majeure des professionnels de santé en charge de ces patients en cours d'irradiation.

Il nous a paru intéressant d'évaluer l'influence de la prise de statines dans l'étude de la toxicité aigüe des traitements par radiothérapie selon que les patients prenaient ou non une statine. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'intensité de la toxicité aigüe d'une irradiation de la sphère ORL chez les patients ayant un traitement par statines pour une pathologie cardiovasculaire intriquée comparée à celle des patients recevant le même type d'irradiation mais ne prenant pas de statines.

2- MATÉRIELS ET MÉTHODES

2-1 Type d'étude

IL s'agit d'une étude de cohorte prospective observationnelle de patients avec un traitement par statines versus patients sans traitement par statines. L'étude s'est déroulée au CHU de Tours (Bretonneau) dans le service du CORAD de mars 2014 à avril 2015.

2-2 Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients ayant un carcinome ORL histologiquement prouvé, qui ont reçu un traitement en intention curative par radiothérapie externe. Dans notre étude il n'y a pas eu d'exclusion de patient en cours d'étude. Tous les patients inclus ont été analysés.

2-3 Déroulement de l'étude

L'inclusion des patients s'est réalisée après la réunion de concertation pluridisciplinaire.

Après information et accord écrit du patient et lors de la première semaine de traitement, il a été recueilli par le médecin radiothérapeute tous les paramètres ayant une influence sur la toxicité aigüe du traitement comme l'IMC, le poids, l'existence d'un tabagisme actif, la consommation d'alcool, le sexe, l'état buccodentaire, l'âge, les comorbidités, la xérostomie, la localisation tumorale (cavité buccale, oropharynx, larynx, pharynx, nasopharynx, hypopharynx, adénopathie sans porte d'entrée, cavum), le stade tumoral, les éventuels traitements antérieurs par radiothérapie, l'existence d'une chirurgie de la sphère ORL, la réalisation d'une chimiothérapie d'induction.

La mesure de l'exposition aux statines s'est effectuée par un questionnaire initial qui détaillait tous les traitements pris par le patient, la posologie de chaque statine et sa DCI ont été notées.

Le but du traitement a été si besoin précisé par le médecin traitant. (Cf fiche d'évaluation initiale)

Il a été réalisé un scanner dosimétrique avec un masque de contention pour chaque patient. Chaque semaine les patients ont été vus par le même médecin radiothérapeute pour limiter la variabilité inter-observateur qui a évalué la toxicité aigüe du traitement selon l'échelle validée CTCV3 (cf. fiche d'évaluation hebdomadaire). Il a gradé : la mucite, la dysphagie, la xérostomie, l'épithélite, la perte de poids, la poursuite du tabagisme actif et l'alcoolisme non sevré.

Nous avons renseigné la prise en charge hygiéno-diététique, les traitements antalgiques et la gestion des surinfections (antibiotiques, antifongiques, antiviraux).

Lors de la dernière consultation de surveillance il a été également répertorié: la dose délivrée dans les volumes cibles tumoraux, la dose moyenne dans les glandes parotides et dans la cavité buccale, la technique d'irradiation (conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité), le fractionnement, l'étalement et le nombre de cures de chimiothérapie concomitante réalisées.

2-4 Caractéristiques de la population

2-4-1 Caractéristiques des patients

Nous avons inclus 99 patients. Les caractéristiques de la population et du traitement sont détaillées dans le tableau 1. L'âge médian des patients était de 63 ans [41-84 ans]. Le sexe ratio était de 3.7 hommes pour une femme. Les patients étaient dans 89% des cas de grade OMS 0-1. L'IMC moyen était de 24 kg/m². 58% des patients étaient irradiés en post opératoire. La tumeur siégeait dans 54% des cas dans la cavité buccale et l'oropharynx.

Tableau 1: **Caractéristiques de la population et de la tumeur**

Caractéristiques		Population totale	Patients ne prenant pas de statines (%)	Patients prenant des statines (%)
Sexe	Femme	21	17 (81)	4 (19)
	Homme	78	58 (74)	20 (26)
OMS	0	9	8 (89)	1 (11)
	1	79	59 (75)	20 (25)
	2	9	6 (67)	3 (33)
	3	2	2(100)	0 (0)
Tabagisme actif	Oui	19	16 (84)	3 (16)
	Non	80	59 (74)	21 (26)
	Moyenne (cig/j)	6	6	6

Consommation alcool	Oui	29	20 (69)	9 (31)
	Non	70	55 (79)	15 (21)
	Moyenne (g/j)	15	14	16
	Médiane (g/j)	20	10	18
Diabète	Oui	9	5 (56)	4 (44)
	Non	90	70 (78)	20 (22)
Dyslipidémie	Oui	26	10 (38)	16 (62)
	Non	73	65 (89)	8 (11)
Comorbidités	Oui	27	12 (44)	15 (56)
Cardiovasculaires	Non	72	63 (87)	9 (13)
Localisation tumorale	Oropharynx	31	23 (74)	8 (26)
	Cavité buccale	22	18 (82)	4 (18)
	Hypopharynx	11	6 (56)	5 (54)
	Larynx	16	13 (81)	3 (19)
	Nasopharynx	4	4(100)	0 (0)
	Adénopathie sans primitif	9	7 (78)	2 (22)
	Loge parotide	3	3(100)	0 (0)
	Sinus maxillaire	2	1	1
	Cutané (joue+tempe)	1	0	1
Histologie	Carcinome	92	68 (74)	24(26)
	épidermoïde	5	5(100)	0 (0)
	Carcinome	2	2	0
	indifférencié			
	Adénoïde kystique			
Stade TNM	T0	9	7 (78)	2 (12)

	T1	16	14 (87)	2 (13)
	T2	29	22 (76)	7 (24)
	T3	13	7 (54)	6 (46)
	T4	32	25 (78)	7 (22)
	N0	34	26 (76)	8 (24)
	N1	13	11 (85)	2 (15)
	N2	48	35 (73)	13 (27)
	N3	4	3	1
Irradiation	Oui	57	42 (74)	15 (26)
Postopératoire	Non	42	33 (79)	9 (11)

Comorbidités cardiovasculaires =cardiopathie ischémique, AVC ischémique, AOMI

2-4-2 Caractéristiques du traitement

Les caractéristiques du traitement par radiothérapie sont reportées dans le tableau 2.

En moyenne, la Dmax était de 69 Gy [18-80].

Deux niveaux de dose était réalisés chez 73 patients; 60 d'entre eux ont reçu une dose de 70-66 Gy dans le PTV curatif et 50-54 Gy dans le PTV prophylactique et pour les 13 patients restants ils avaient un PTV intermédiaire à 60 Gy et un PTV prophylactique à 50-54 Gy. Trois patients ont reçu une irradiation avec 3 niveaux de dose. Pour 23 % des patients la radiothérapie n'a comporté qu'un niveau de dose prophylactique à 50-54 Gy.

Le nombre moyen de fractions par patients était de 31 à raison de 5 fractions par semaine.

La durée moyenne du traitement était de 48 jours et la médiane de 49 jours [8-38]. La maintenance de l'accélérateur de radiothérapie a nécessité la suspension du traitement d'en moyenne un jour par patient.

Le traitement par RCMI (step and shoot ou tomothérapie) a été réalisé dans 73 % des cas; les autres patients ont été traités en irradiation conformationnelle tridimensionnelle.

Pour les patients traités en RCMI la technique du boost intégré était habituellement utilisée. La dose thérapeutique par fraction variait de 2 à 2.3 Gy et la dose prophylactique par fraction était de 1.6 à 1.85 Gy.

Tableau 2: **Caractéristiques du traitement**

Caractéristiques		Population totale	Patients sans statines (%)	Patients avec statines (%)
Technique	Rcmi (tomo-step and shoot)	72	55 (76)	17 (24)
	3D conformationnelle	27	20 (74)	7 (26)
Niveaux de dose	66-70 Gy ; 60 Gy ; 50-54 Gy	3	2 (67)	1 (33)
	66-70 Gy ; 50-54 Gy	60	46 (77)	14 (23)
	60 Gy ; 50-54 Gy	13	10 (77)	3 (23)
	50-56 Gy	23	17 (74)	6 (26)
Dose totale maximale [18-80]en Gy	Moyenne	69	70	66
	Médiane	72	72	68

Les volumes des PTV sont détaillés dans le tableau 3. Les volumes moyens des PTV curatifs (66-70 Gy), PTV intermédiaires (60 Gy) et prophylactiques (50-54 Gy) étaient respectivement de 234 ml, 166 ml et 423 ml dans la population totale.

Tableau 3: **Volume des PTV(en ml)**

PTV		Population totale	Patients sans statines	Patients avec statines
PTV 66-70 Gy	Moyen	234	253	198
	Médian	202	213	127
	Extrêmes	16-997	37-997	16-649
PTV 60 Gy	Moyenne	166	96	197
	Médiane	93	81	127
	Extrêmes	23-307	23-296	100-307
PTV prophylactique 50- 54 Gy	Moyenne	423	435	383
	Médiane	384	423	298
	Extrêmes	53-1035	56-1035	53-890

Les doses qui ont été délivrées à la cavité buccale et aux parotides figurent dans le tableau 4.

La V26 Gy de la parotide droite pour la population totale de l'étude avait une moyenne à 40 % et à gauche de 36%.

Tableau 4: **Dosimétrie sur OAR**

Organe à risque		Population totale	Patients sans statines	Patients avec statines
cavité buccale	DMoyenne (en Gy)	44	46	39
	Extrêmes	6-70	6-67	12-70
parotide gauche	DMoyenne	24	26	21
	Extrêmes	1-62	1-62	4-44
parotide droite	DMoyenne	26	27	23.5
	Extrêmes	0-62	1-62	0-59

Les contraintes de doses habituellement utilisées dans notre service sont décrites dans le tableau 5.

Tableau 5: OAR et Contraintes de doses utilisées

Cerveau	V60Gy<33%
Chiasma	Dmax<54Gy
Cochlée	Dmax<60Gy, Dmoy<35Gy
moelle épinière	Dmax<45Gy
Œil	V30Gy<50 % et V50Gy<30%
tronc cérébral	Dmax<60Gy, D1cc<59Gy, D6cc<50Gy
plexus brachial	Dmax<60Gy
articulation temporo-mandibulaire	D2 %<65Gy et une D100 %<60 Gy
Cristallin	Dmoy<10 Gy
Larynx	Dmax<66Gy
Mandibule	Dmax<65 Gy et Dmoy<60 Gy
Parotides	V26Gy<50% et Dmoy<30 Gy Si irradiation d'un hemi-cou Dmoy<10 Gy
nerf optique	Dmax<54 Gy

Une chimiothérapie néo adjuvante a été réalisée pour 15 patients dans le cadre de la préservation laryngée pour toute tumeur T3 du larynx et pour les carcinomes indifférenciés du cavum.

La radio-chimiothérapie était indiquée pour toute tumeur en place ou en post opératoire pour toute tumeur avec facteurs de mauvais pronostic (résection microscopiquement incomplète ou rupture capsulaire des ganglions). Les caractéristiques de la chimiothérapie sont répertoriées dans le tableau 6.

Au total, 48 % des patients ont reçu une radio chimiothérapie concomitante.

Parmi eux, un patient avait une tumeur pulmonaire synchrone traitée par radio-chimiothérapie concomitante sur les deux sites avec Cisplatine et Taxotere. Un autre avait un adénocarcinome du 1/3 inférieur de l'œsophage synchrone traité par radio-chimiothérapie concomitante avec du Carboplatine.

Tableau 6: **Types de chimiothérapie**

Type de chimiothérapie		Population totale	Patients sans statines(%)	Patients avec statines(%)
Chimiothérapie d'induction	TPF	13	12 (92)	1 (8)
	Carboplatine-Taxol	2	2(100)	0 (0)
Chimiothérapie concomitante	Cisplatine	23	17 (74)	6 (26)
	Carboplatine +5 FU	11	10 (91)	1 (9)
	Carboplatine	11	8 (72)	3 (28)
	Carboplatine+Taxotere	1	1(100)	0 (0)
	Erbitux	2	0 (0)	2(100)

2-4-3 Traitement préventif de la mucite et de l'épithélite radique

L'observance des règles hygiéno-diététiques est détaillée dans le tableau 7. Dans 97 % des cas les patients ont réalisé des bains de bouche par bicarbonates et ont appliqué de la crème hydratante après les séances de radiothérapie. L'absence de brossage de dents a été observée chez 14% d'entre eux.

Tableau 7: **Observance des règles hygiéno-diététiques**

Brossage de dents	Oui	85
	Non	14
	Moyenne /j (patient se lavent les dents)	1.6
Bain de bouche à l'Eludril	Oui	32
	non	67
	Nombre de bains de bouche en moyenne par jours (patients réalisant les bains de bouches)	3.3
Bains de bouche bicarbonate de sodium	Oui	96
	Non	3
	Nombre de bains de bouche en moyenne/ jours (chez les patients réalisant les bains de bouches)	3.5

2-5 Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal a été le nombre de patients ayant une mucite de grade supérieure ou égale à 3 selon le score CTCAEV3 ainsi que la durée en semaines de la mucite de grade supérieure ou égale à 3. Les critères d'évaluation secondaires ont porté sur le grading et la durée de la dysphagie, la xérostomie, l'épithélite selon la classification CTCAEV3.

2-6 Analyses statistiques

Dans la littérature scientifique nous n'avons pas retrouvé de données concernant la toxicité aigüe chez des patients ayant un cancer ORL prenant un traitement par statines. La diminution prévisible de la mucite chez les patients sous statines n'était donc pas possible à estimer. Nous avons rétrospectivement observé qu'au sein d'une cohorte de 100 patients traités pour un cancer ORL en intention curative, 15 d'entre eux prenaient un traitement par statines.

Nous avons donc convenu d'inclure tous les patients sur une durée de 1 an.

Le test de Fisher a été utilisé dans les analyses corrélatives entre deux variables qualitatives et le test U de Mann-Whitney lors des comparaisons de deux groupes en fonction d'un paramètre quantitatif. Les analyses de corrélation entre deux variables quantitatives ont été réalisées selon la méthode non paramétrique de Spearman. Des régressions logistiques ont été réalisées pour l'étude des variables explicatives sur les paramètres observés pouvant jouer le rôle de facteurs de confusion.

Les différences par rapport aux hypothèses nulles ont été estimées significatives pour des valeurs de $p < 0,05$. Les tests et analyses ont été réalisés à l'aide du logiciel StatView 5.0 (Abacus Concept inc. Berkeley, CA)

3-RESULTATS

3-1 Causes d'interruption et d'arrêt prématuré du traitement

Le traitement a été suspendu chez 5 patients (une pneumopathie d'inhalation, une dyspnée sur œdème laryngé, deux mucites de grade 4 et une hémorragie tumorale). Un arrêt prématuré du traitement a été observé chez 6 patients (deux mucites grade 4, une pneumopathie d'inhalation, une progression tumorale, une impossibilité de s'allonger sur la table de traitement et un décès sur probable cardiopathie rythmique).

3-2 Évaluation du critère de jugement principal

Le nombre de patients ayant eu une mucite de grade supérieure ou égale à 3 était de 55 % (3 mucites de grade 4, une dans le groupe statines et 2 dans le groupe de patients ne prenant pas de statines).

Dans le groupe statines, il y avait 46 % des patients qui présentaient une mucite de grade 3 ou 4 contre 57 % dans le groupe de patients ne prenant pas de statines, $RR = 0.8 [0.5 - 1.29]$ avec $p=0.35$.

En analyse multivariée, prenant en compte de potentiels facteurs de confusion tels que le diabète, le tabagisme actif et l'utilisation de chimiothérapie concomitante le résultat reste non significatif avec $p=0.67$ (tableau 8). Seul le paramètre âge semble avoir une influence sur l'incidence de la mucite.

Tableau 8: **Analyse multivariée des paramètres explicatifs de la survenue d'une mucite de grade 3 ou 4**

	Coefficient	Erreur standard	P
Age	-0.63	0.27	0.0202
Diabète	-0.082	0.758	0.9142
Tabac	-0.875	0.577	0.129
Statines	-0.216	0.506	0.6691
Chimiothérapie	0.151	0.436	0.7281

La durée moyenne de la mucite de grade ≥ 3 a été de 1 et 1.6 semaines selon que les patients prenaient ou non des statines, avec $p = 0.17$ (tableau 8 et figure 1). Nous n'avons pas mis en évidence d'effet dose en analyse quantitative $p = 0.88$ (figure 2).

Tableau 9: **Durée moyenne en semaines de mucite grade ≥ 2 en fonction de la variable prise de statines**

	Nombre	Moyenne	Déviati on Standard	Erreur Standard
Statines -	75	1.640	1.714	0.198
Statines +	24	1.083	1.501	0.306

Figure 1: Nombre de semaines (moyenne) de mucite grade >2 en fonction de la variable prise de statines

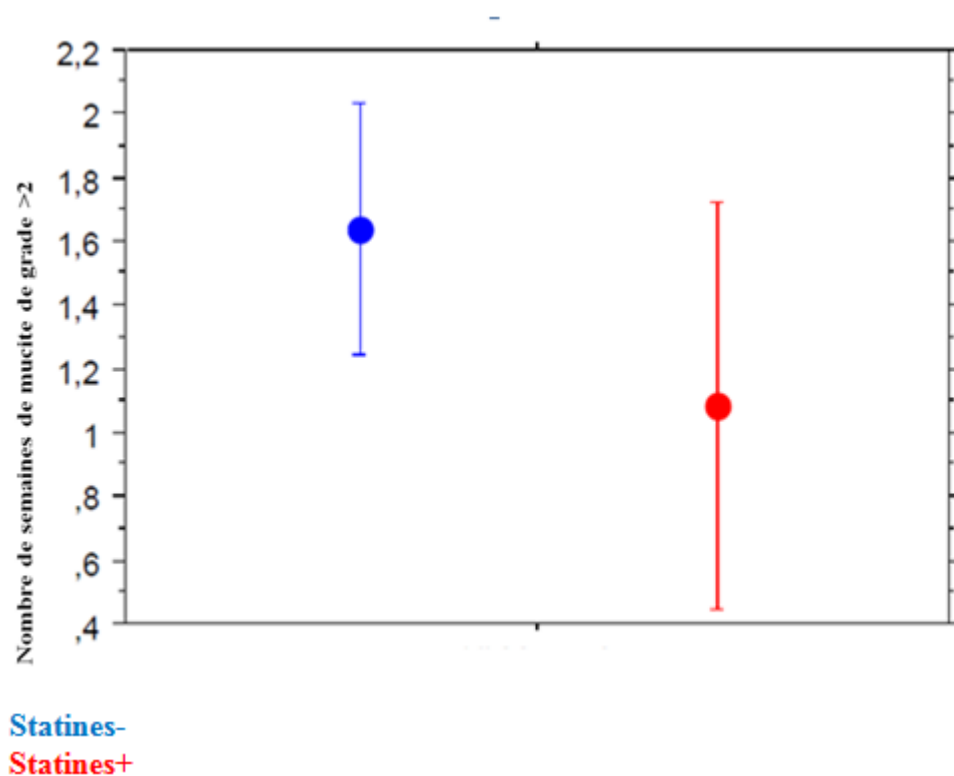
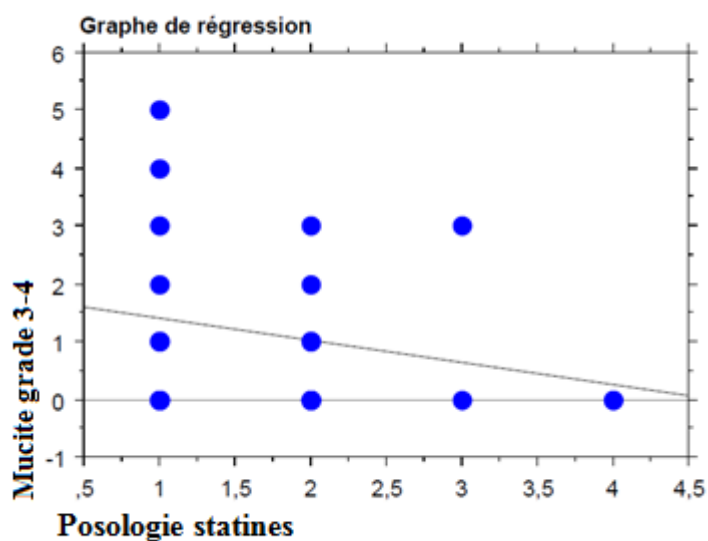


Figure 2: Corrélation de Spearman nombre de patients ayant une mucite grade >2 en fonction de la posologie de statines absorbée. La posologie est ici exprimée sous la forme d'un facteur par rapport à une dose de référence = 1.



3-3 Analyse des facteurs de confusion du critère de jugement principal

3-3-1 Diabète

Seuls 9 patients souffraient d'un diabète. L'association entre diabète et mucite de grade supérieur ou égale à 3 n'était pas significative ni en univariée avec un $p=0.73$ ni en multivariée avec un $p=0.9$ (tableau 8).

3-3-2 Age

Les patients ayant une mucite grade 3 ou 4 avaient un âge en moyenne de 4.6 ans plus jeune, le résultat est significatif avec en univariée $p=0,018$ et en multivariée $p=0.02$ (tableau 8).

3-3-3 Chimiothérapie concomitante

L'utilisation d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie n'était pas associée à une majoration significative de la mucite ni en analyse univariée $p=0.42$, ni en multivariée $p=0.73$ (tableau 8).

3-3-4 Tabac

Chez les 19 patients qui ont déclaré un tabagisme actif, on ne retrouvait pas de majoration significative de la mucite avec $p=0.6$ en univariée et $p=0.13$ en multivariée (tableau 8).

3-4 Analyse en sous-groupe

Une analyse en sous-groupe a été réalisée dans le groupe de patients traités par radio-chimiothérapie concomitante, le RR de survenue de mucite de grade supérieure ou égale à 3 était de 0.97 [0.56-1.68] avec $p=0.32$ chez les patients sous statines.

Chez les patients ayant une topographie tumorale de cavité buccale ou oropharyngée le RR de développer une mucite de grade supérieure ou égale à 3 pour les patients prenant des statines était de 0,75 [0.47-1.18] avec $p=0.15$.

Dans le sous-groupe de patients avec un PTV prophylactique > 400 ml le RR de mucite de grade 3 et 4 chez les patients prenant des statines était de 0.72 [0.35-1.48] avec $p=0.3$.

3-5 Évaluation des critères de jugement secondaires

3-5-1 Dysphagie

Chez 24 % des patients on observait une dysphagie de grade 3. Dans le groupe statines 33% des patients ont eu une dysphagie de grade 3 contre 21% dans le groupe sans statines. Le RR d'avoir une dysphagie de grade 3 chez les patients sous statines était de 1.56 [0.764-3.18] avec un p en analyse univariée $=0.28$ et en multivariée $=0.34$.

Le seul paramètre analysé associé à une majoration significative de la dysphagie était l'utilisation d'une chimiothérapie avec ($p=0.04$) en analyse multivariée (tableau 10).

Tableau 10: **Analyse multivariée des paramètres explicatifs de la survenue d'une dysphagie de grade 3**

	Coefficient	Erreur standard	P
Chimiothérapie	1.09	0.520	0.0361
Statines	0.524	0.552	0.3427
Diabète	0.196	0.822	0.8116
Tabac	-0.010	0.673	0.9876
Age	0.012	0.03	0.6896

3-5-2 Epithélite

Vingt huit % des patients ont eu une épithélite exsudative ou de grade 3, cela représentait 25% des patients prenant une statine qui avaient une épithélite exsudative ou de grade 3 contre 29 % dans le groupe sans statines. Le risque relatif d'épithélite exsudative ou de grade 3 chez les patient sous statines était de 0.85 IC [0.39-1.86] (en univariée p=0.8 et en multivariée p=0.62) (tableau 11).

Tableau 11: Analyse multivariée des paramètres explicatifs sur l'épithélite exsudative ou de grade 3

	Coefficient	Erreur standard	P
Diabète	-0.438	0.873	0.6158
Tabac	0.306	0.595	0.6067
Age	0.019	0.028	0.4866
Statines	-0.275	0.560	0.6236
Chimiothérapie	0.648	0.470	0.1681

3-5-3 Xérostomie

Vingt et un % des patients avaient une xérostomie supérieure à 1. Dans le groupe statines 25 % des patients avaient une xérostomie de grade supérieure à 1 et dans le groupe sans statines il n'y en avait que 20%. Le RR de xérostomie de grade supérieure à 1 associé à la prise de statines est de 1.25 [0.55-2.86] avec à l'analyse univariée $p=0.58$ et en multivariée $p=0.1$.

Sur l'analyse multivariée on note que les patients plus jeunes avaient une augmentation significative de la xérostomie de grade 2 avec $p=0.023$ (tableau 12).

Tableau 12: **Analyse multivariée des paramètres explicatifs sur la xérostomie de grade 2**

	Coefficient	Erreur standard	P
Age	-0.115	0.038	0.0023
Diabète	0.002	1.179	0.999
Tabac	-0.347	0.676	0.607
Statines	1.056	0.648	0.1032
Chimiothérapie	-0.457	0.560	0.4144

4-DISCUSSION :

Cette étude monocentrique analytique de cohorte prospective sur une période de 1 an avait pour objectif principal d'étudier une éventuelle association entre la prise de statines et la mucite radio-induite chez 99 patients avec un cancer ORL traités en intention curative.

L'intensification des traitements par exemple par l'utilisation d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie engendre une augmentation de la toxicité aiguë (23).

L'utilisation de radio-protecteurs est délicate voire controversée car si elle améliore la tolérance du traitement par radiothérapie, pour certains elle pourrait aussi diminuer son efficacité antitumorale (25). L'utilisation des statines paraissait donc intéressante car certaines données rétrospectives ont montré une augmentation de la survie sans récurrence ainsi qu'une diminution de la mortalité spécifique liée au cancer et une réduction de la prévalence de cancer (1–5,7–10) lors de l'utilisation d'un traitement par statines.

Notre étude est la première à étudier l'effet des statines sur la toxicité des muqueuses ORL

Dans notre étude nous avons observé sur 99 patients traités un taux de mucite de grade 3 ou 4 égal à 46 % chez les patients prenant des statines comparé à un taux de 57 % chez les patients ne prenant pas de statines.

Lors de l'analyse univariée et multivariée notre étude n'a pas retrouvé de diminution significative de la mucite supérieure ou égale au grade 3 chez les patients prenant une statine. Nous observions cependant une tendance à la réduction non significative de la durée de cette mucite avec une réduction d'en moyenne 0.6 semaine de mucite de grade supérieure ou égale à 3 dans le groupe de patients prenant des statines.

Chez l'homme une seule étude a étudié l'association entre statines et toxicité aiguë.

Il s'agit de l'étude de Wedlake et al (17) portant sur une cohorte observationnelle de 237 patients traités par radiothérapie pour une tumeur gynécologique, urinaire ou digestive. Ils observaient une diminution significative de la toxicité digestive chez les 38 patients prenant

des statines. La moyenne du score IBDQ-B était de 63 pour les patients sous statines contre 58 pour les patients “contrôle”.

Chez l’animal des arguments de la littérature peuvent laisser penser que les statines pourraient diminuer les toxicités aiguës.

Waang (12) a comparé la toxicité aiguë d’une irradiation digestive de 45 rats sous simvastatine à celle de 45 rats contrôle avec une analyse histologique à 2 semaines. Il existait une amélioration significative des lésions histologiques radiques chez les rats sous statines. L’étude réalisée par Holler et al (16) a comparé 8 souris traitées par pravastatine à 8 souris sans pravastatine ayant reçu une dose de 45 Gy au niveau cutané. Dans le groupe pravastatine la toxicité cutanée aiguë a été réduite de près de 50% par rapport au groupe sans pravastatine. Le mécanisme mis en avant dans cette étude pour expliquer cette réduction de toxicité était une diminution de la force d’interaction entre leucocytes et cellules endothéliales chez les souris irradiées, traitées par pravastatine. En revanche, une autre étude dirigée par Haydon et al (11) sur la toxicité aiguë digestive chez des rats sous pravastatine ayant reçu une irradiation digestive ne retrouvait pas de différence significative lors de l’analyse histologique des tissus irradiés. Ses travaux ont également rapporté un effet protecteur des statines sur les toxicités tardives de la radiothérapie. En effet, 6 rats sur un total de 10 prenant de la pravastatine ne présentaient pas de stigmates histologiques séquellaires suite à la radiothérapie et chez les 4 rats restants, il a été observé une diminution significative des lésions radiques comparé aux rats ne prenant pas de statines.

De même l’étude de Wang et al (12) comportait une analyse histologique réalisée sur 45 rats sous simvastatine et 45 rats « témoins » avec une analyse histologique à 26 semaines après l’irradiation. Il existait également une amélioration significative des lésions histologiques radiques chez les rats sous statines. L’utilisation des statines pourrait avoir un effet protecteur sur les toxicités tardives en plus d’un effet anti tumoral supposé. Malgré l’absence d’impact retrouvé des statines sur la mucite, il peut sembler judicieux de poursuivre la surveillance de

nos patients inclus afin d'étudier la toxicité chronique et la survie sans récurrence ainsi que la mortalité spécifique secondaire au cancer.

Dans notre étude nous n'avons pas mis en évidence d'effet significatif des statines ni en uni ni en analyse multivariée sur l'épithélite, la xérostomie et la dysphagie.

Secondairement nous avons étudié l'impact des différents facteurs de confusion potentiels pouvant biaiser nos résultats comme la poursuite du tabagisme, le diabète, l'âge et le traitement par chimiothérapie concomitante. Nous n'avons pas mis en évidence de rôle significatif de ces paramètres sur nos critères de jugement principal et secondaires.

Le jeune âge était plus souvent associé à un degré de mucite plus intense. L'étude de Sanguineti et al (26) portant sur 87 patients ne retrouvait pas de liens entre l'intensité de la mucite et l'âge. En revanche, l'étude prospective portant sur 150 patients de Palazzi et al (27) retrouvait un taux supérieur de mucite chez les patients les plus âgés avec $p=0.03$.

Une explication pourrait être que les patients les plus jeunes recevaient des traitements plus agressifs et que les volumes d'irradiation étaient plus importants par rapport aux sujets plus âgés.

Dans cette étude, nous n'avons pas retrouvé que la chimiothérapie concomitante augmentait le taux de mucite par rapport à la radiothérapie seule. Ceci est en contradiction avec les données de la littérature.

Ainsi dans l'étude de Sanguineti (26), après ajustement sur les paramètres dosimétriques, l'analyse multivariée retrouvait davantage de mucites dans le groupe radio-chimiothérapie que dans celui des patients traités par radiothérapie seule.

De même, l'étude randomisée du Gortec (28) comparant 109 patients traités par radiochimiothérapie à 113 patients traités par radiothérapie seule avait rapporté respectivement des taux de mucite grade 3-4 égale à 71%[54-85] et à 39 %[28-56%].

En post opératoire, l'étude européenne randomisée, rapportée par Bernier (29) avait publié un taux de 41 % de mucite de grade 3-4 chez les patients traités par radio chimiothérapie contre 21 % dans le groupe radiothérapie seule.

L'étude prospective pour le grading des toxicités aiguës de la radiothérapie des cancers ORL, publiée par Palazzi (27) a également retrouvé une majoration significative de la mucite lors d'un traitement par radio chimiothérapie comparé à la radiothérapie seule.

Dans notre étude, les faibles effectifs de patients traités par radio chimiothérapie (48 patients) pourraient expliquer qu'on ne retrouvait pas de lien significatif entre mucite et radio chimiothérapie.

Cependant, il existait dans notre série une augmentation significative de la dysphagie de grade 3 chez les patients traités par radio chimiothérapie en comparaison avec les patients traités par radiothérapie seule. Ces données étaient en accord avec l'étude de Pallazi et al (27).

Nous avons également retrouvé que les patients plus jeunes avaient un taux plus important de xérostomie de grade 2. Toutefois, l'évaluation de la xérostomie était délicate car ce critère d'évaluation est très subjectif en dehors de recueil de salive programmé ou de scintigraphie des glandes salivaires.

L'analyse en sous-groupe des patients ayant une tumeur localisée dans l'oropharynx ou la cavité buccale ou ceux recevant une radio chimiothérapie concomitante ainsi que chez les patients ayant un PTV prophylactique > 400 ml n'a pas retrouvé de réduction significative de la mucite chez les patients sous statines. Le volume du PTV prophylactique avait été choisi pour l'analyse en sous groupe plutôt que le volume du PTV thérapeutique en raison du déséquilibre du volume traité entre les 2 groupes de patients avec ou sans statines.

L'une des limites de notre étude mono centrique était que l'évaluation des toxicités et l'analyse statistique n'étaient pas réalisées en aveugle puisque le radiothérapeute qui évaluait les toxicités aiguës connaissait le traitement du patient.

5 CONCLUSION

Notre étude n'a pas permis de retrouver de réduction significative de la mucite lors de l'irradiation de la sphère ORL chez des patients traités par statines. Il est donc possible que les statines ne réduisent pas la mucite ou que l'effectif de cette étude n'ait pas été suffisant pour mettre en évidence une diminution significative de cette mucite. D'autres études avec un effectif plus important pourraient confirmer notre hypothèse. Compte tenu qu'environ 25% des patients traités pour un carcinome des voies aérodigestives supérieures prennent un traitement par statines, pour obtenir une diminution de 10 % de la mucite de grade > 2 , avec une puissance statistique de 80 % et un risque alpha à 5 % dans le cadre d'une nouvelle étude il conviendrait d'inclure 250 patients dans chaque groupe.

Par ailleurs, il serait intéressant de poursuivre la surveillance des patients inclus dans cette étude pour analyser une éventuelle réduction de la toxicité tardive et/ou une amélioration de la survie sans récurrence des patients sous statines comme le suggère la littérature scientifique.

Références

1. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin Use and Reduced Cancer-Related Mortality. *N Engl J Med*. 2012;367(19):17928-02.
2. Tsan Y-T, Lee C-H, Wang J-D, Chen P-C. Statins and the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis B Virus Infection. *J Clin Oncol*. 2012;30(6):623-30.
3. Tsan Y-T, Lee C-H, Ho W-C, Lin M-H, Wang J-D, Chen P-C. Statins and the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis C Virus Infection. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1514-21.
4. Walker EJ, Ko AH, Holly EA, Bracci PM. Statin use and risk of pancreatic cancer: Results from a large, clinic-based case-control study: Statin Use and Pancreatic Cancer Risk. *Cancer*. 2015;121(8):1287-94.
5. Murtola TJ, Visvanathan K, Artama M, Vainio H, Pukkala E. Statin Use and Breast Cancer Survival: A Nationwide Cohort Study from Finland. Wright JM, éditeur. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e110231.
6. McDougall JA, Malone KE, Daling JR, Cushing-Haugen KL, Porter PL, Li CI. Long-term statin use and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55 to 74 years of age. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2013;22(9):1529-37.
7. Gutt R, Tonlaar N, Kunnavakkam R, Karrison T, Weichselbaum RR, Liauw SL. Statin Use and Risk of Prostate Cancer Recurrence in Men Treated With Radiation Therapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2653-9.
8. Zaorsky NG, Buyyounouski MK, Li T, Horwitz EM. Aspirin and Statin Nonuse Associated With Early Biochemical Failure After Prostate Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2012;84(1):e13-7.
9. Kollmeier MA, Katz MS, Mak K, Yamada Y, Feder DJ, Zhang Z, et al. Improved biochemical outcomes with statin use in patients with high-risk localized prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(3):713-8.
10. Moyad MA, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Kurko B, et al. Statins, especially atorvastatin, may favorably influence clinical presentation and biochemical progression-free survival after brachytherapy for clinically localized prostate cancer. *Urology*. 2005;66(6):1150-4.
11. Haydont V, Gilliot O, Rivera S, Bourgier C, François A, Aigueperse J, et al. Successful mitigation of delayed intestinal radiation injury using pravastatin is not associated with acute injury improvement or tumor protection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(5):1471-82.
12. Wang J, Boerma M, Fu Q, Kulkarni A, Fink LM, Hauer-Jensen M. Simvastatin ameliorates radiation enteropathy development after localized, fractionated irradiation by a protein C-independent mechanism. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(5):1483-90.
13. Haydont V, Bourgier C, Pocard M, Lusinchi A, Aigueperse J, Mathé D, et al. Pravastatin Inhibits the Rho/CCN2/extracellular matrix cascade in human fibrosis explants and improves radiation-induced intestinal fibrosis in rats. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007;13(18 Pt 1):5331-40.
14. Mathew B, Huang Y, Jacobson JR, Berdyshev E, Gerhold LM, Wang T, et al. Simvastatin attenuates radiation-induced murine lung injury and dysregulated lung gene expression. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(3):41522.
15. Williams JP, Hernady E, Johnston CJ, Reed CM, Fenton B, Okunieff P, et al. Effect of administration of lovastatin on the development of late pulmonary effects after whole-lung irradiation in a murine model. *Radiat Res*. 2004;161(5):560-7.
16. Holler V, Buard V, Gaugler M-H, Guipaud O, Baudelin C, Sache A, et al. Pravastatin limits radiation-induced vascular dysfunction in the skin. *J Invest Dermatol*. 2009;129(5):1280-91.
17. Wedlake LJ, Silia F, Benton B, Lalji A, Thomas K, Dearnaley DP, et al. Evaluating the efficacy of statins and ACE-inhibitors in reducing gastrointestinal toxicity in patients receiving radiotherapy for pelvic malignancies. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2012;48(14):2117-24.

18. Fritz G, Henninger C, Huelsenbeck J. Potential use of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) as radioprotective agents. *Br Med Bull.* 2011;97:17-26.
19. Gaugler M-H, Vereycken-Holler V, Squiban C, Vandamme M, Vozenin-Brotans M-C, Benderitter M. Pravastatin limits endothelial activation after irradiation and decreases the resulting inflammatory and thrombotic responses. *Radiat Res.* 2005;163(5):479-87.
20. Ostrau C, Hülsenbeck J, Herzog M, Schad A, Torzewski M, Lackner KJ, et al. Lovastatin attenuates ionizing radiation-induced normal tissue damage in vivo. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2009;92(3):492-9.
21. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(24):2081-6.
22. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004;22(1):69-76.
23. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2003;66(3):253-62.
24. Van den Bogaert W, Van der Leest A, Rijnders A, Delaere P, Thames H, van der Schueren E. Does tumor control decrease by prolonging overall treatment time or interrupting treatment in laryngeal cancer? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 1995;36(3):177-82.
25. Bourhis J, Blanchard P, Maillard E, Brizel DM, Movsas B, Buentzel J, et al. Effect of amifostine on survival among patients treated with radiotherapy: a meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011;29(18):2590-7.
26. Sanguineti G, Sormani MP, Marur S, Gunn GB, Rao N, Cianchetti M, et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on the risk of mucositis during intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):235-42.
27. Palazzi M, Tomatis S, Orlandi E, Guzzo M, Sangalli C, Potepan P, et al. Effects of treatment intensification on acute local toxicity during radiotherapy for head and neck cancer: prospective observational study validating CTC-AE, version 3.0, scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(2):330-7.
28. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Stage III and IV cancers of the oropharynx: results of a randomized study of GORTEC comparing radiotherapy alone with concomitant chemotherapy. *Bull Cancer (Paris).* 2000;87 Spec No:48-53.
29. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945-52.

Annexes

Annexe 1 : Règles hygiéno-diététiques en cours de radiothérapie de la sphère ORL (inspirées des règles hygiéno-diététiques de la SFRO)

Gestion des effets secondaires cutanés:

- Utiliser des savons surgras pour la toilette de la zone traitée
- Ne pas frotter directement la zone traitée, mais rincer en laissant couler de l'eau tiède. Les douches ou les bains trop chauds sont déconseillés.
- Sécher par tamponnement avec une serviette propre et douce ou avec un sèche-cheveux froid.
- Ne pas exposer la zone traitée au soleil en cours de traitement et dans l'année qui suit .Si la peau traitée ne peut être complètement cachée utiliser une crème solaire indice 50 un foulard et un chapeau.
- Appliquer une crème hydratante recommandée par le médecin radiothérapeute toujours après les séances de rayons.
- Eviter les vêtements serrés au niveau du col et préférer les habits larges et doux au contact de la peau (coton, soie) plutôt que les vêtements synthétiques si possible laisser la zone irradiée à l'air libre.
- Eviter de mettre des produits alcoolisés et des produits irritants (parfums, lotions, aftershave , pansement adhésif...)
- Utiliser un rasoir électrique plutôt que mécanique

- Se laver les mains avant de toucher la zone irradiée, ne pas gratter même en cas de démangeaisons

Gestion des effets secondaires des muqueuses de la sphère ORL:

- Se brosser régulièrement les dents avec une brosse à dent souple
- Si vous portez des prothèses dentaires, ne jamais les garder pendant les séances et ne pas hésiter à les ôter si elles deviennent douloureuses.
- Boire beaucoup d'eau et utiliser un brumisateurs pour maintenir la bouche humide
- Faire des bains de bouche sans alcool, prescrits par le médecin environ six fois par jour.
- Supprimer la consommation d'alcool, de tabac et autres irritants (numéro du secrétariat de tabacologie : 0247478230 et des consultations d'addictologie: 0234378981)
- Eviter les aliments épicés, moutarde; les aliments pouvant blesser les muqueuses comme les chips, les croûtes de pain, biscottes; les aliments trop chauds ou trop froids ; les aliments acides comme la vinaigrette, les cornichons, les jus de fruits, évitez la pomme de terre qui peut coller à la bouche
- **Informez le médecin de toute prise de traitement non prescrit, phytothérapie, vitaminothérapie, etc**

Annexe 2 : Fiche d'évaluation initiale

DATE=

Médecin =

Médecin traitant=

NOM=

PRÉNOM =

SEX=M/F

POIDS =

TAILLE=

AGE=

ATCD RADIOTHERAPIE

ORL =O/N

TABAGISME ACTIF = O/N

ALCOOLISME NON SEVRE= O / N

État bucco dentaire (1)

=BON / MOYEN/ MÉDIOCRE

XÉROSTOMIE=O/N

Localisation tumorale =

stade TNM

=

Chirurgie sphère ORL (date et type intervention)=

ATCD médicaux + chirurgicaux=

TRAITEMENTS + POSOLOGIE =

Si prise de statines = pour quelle raison l'a-t-on instauré ? Prévention secondaire

AVC / infarctus / AOMI / dyslipidémie

Qui a introduit le traitement par statine = cardiologue / médecin traitant / neurologue /

(1) Etat buccodentaire

Annexe 3 : Fiche d'évaluation hebdomadaire

TOXICITE EVALUER SELON CTCAE V 3

DATE =

Médecin =

NOM=

PRENOM =

SEX=M/F

DOSE TOTALE= Gy

POIDS =

observance bain de bouche

bicarbonate=O/N

TABAGISME ACTIF = O/N

ALCOOLISME NON SEVRE= O / N

XEROSTOMIE= grade 1 -2 -3- 4 EPITHELITE= grade 1 - 2- 3- 4

DYSPHAGIE = grade 1- 2 -3- 4 MUCITE = grade 1- 2 -3- 4

Nutrition =- sonde nasogastrique = litre type de produit

- sonde gastrostomie = litre type de produit

- complément nutritionnel = nbr type de produit

- cst diététicienne= O / N

- nutrition parentéral = O / N quantité et nom du produit =

Douleurs = - nombre interdose prises =

- antalgique = nom DCI et posologie

- bain de bouche xylocaine = O / N - gel oral xylocaine = O / N

Traitement mucite infectieuse = triflucan = 50 mg / 100 mg QSP 5 J

Solupred = posologie

nbr de

Jours

Augmentin 1g x3 / j

nbr de

jours

Traitement épithélite = - crème hydratante O / N

- topique corticoïde = O / N

- ialuset crème O / N

Traitement oesophagite = - IPP nom et posologie

- protecteur gastrique = nom et posologie

Annexe 4 : Fiche d'évaluation de fin de traitement

TOXICITÉ ÉVALUER SELON CTCAE V 3

DATE= Médecin =

NOM= PRÉNOM =

SEXE=M/F

DOSE TOTALE= Gy volume irradié en ml =

Type de fractionnement = étalement=

IMRT O / N boost intégré O / N

Dose moyenne sur glandes parotides =

Dose moyenne dans cavité buccale si possible =

Chimiothérapie d'induction =

Radiochimiothérapie=CDDP / CDDP 5 FU / CARBO 5 FU/
carboplatine/ERBITUX/

Nombre de cycle = posologie=

POIDS = observance bain de bouche

bicarbonate=O/N

TABAGISME ACTIF = O/N

ALCOOLISME NON SEUVRE= O / N

XEROSTOMIE= grade 1 -2 -3-4 EPITHELITE= grade 1 - 2- 3- 4

DYSPHAGIE = grade 1- 2 -3-4 MUCITE = grade 1- 2 -3-4

Nutrition =- sonde nasogastrique = litre type de produit

- sonde gastrostomie = litre type de produit

- compléments nutritionnel = nbr type de produit

-cst diététicienne= O / N

- nutrition parentéral =O / N quantité et nom du produit=

Douleur= -antalgique= nom DCI et posologie

-bain de bouche xylocaine = O / N -gel oral xylocaine = O / N

Traitement mucite infectieuse = triflucan =50 mg /100 mg nbr de jours

Solupred=posologie nbr de

Jours

Augmentin 1g x3 / j nbr de

jours

Traitement épithélite =- crème =

-topique corticoïde=

Traitement oesophagite =-IPP nom et posologie

-protecteur gastrique=nom et posologie