

Université de Picardie Jules Verne

Faculté de médecine d'Amiens

Année 2018

N° de thèse : 2018 - 33

Prévalence de la fibrose hépatique et de la cirrhose chez les patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

Pour la validation du diplôme d'Etat de docteur en médecine

Spécialité oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale

Thèse présentée et soutenue publiquement le Vendredi 25 Mai 2018 par Maxime BAERT

Président du jury : Professeur Vladimir STRUNSKI

Membres du jury : Professeur Eric NGUYEN-KHAC, Professeur Alain DERVAUX,
Professeur Cyril PAGE, Docteur Vincent HAUTEFEUILLE

Directeur de thèse : Professeur Cyril PAGE

Ces remerciements vont à tous ceux qui m'ont accompagné au cours de cette tranche de vie qu'est l'internat. Même si je suis bien content que cela se termine, j'en garderai un souvenir fort où toutes les personnes que j'ai pu rencontrer auront une place particulière dans mon cœur. Au moment où j'écris ces lignes, je n'arrive pas à déterminer si je suis interne depuis toujours ou si ces 5 années sont passées en un clin d'œil.

Je tiens à remercier mon maître et président de jury Monsieur le Professeur Vladimir STRUNSKI,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Oto Rhino Laryngologie

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

pour sa gentillesse et sa bienveillance. Je pense que votre tempérament est en grande partie responsable de l'ambiance familiale qui règne sur l'ORL à Amiens et m'a permis de passer un excellent internat. Je vous remercie pour l'ensemble du savoir transmis. Je n'oublierai pas les séances de description de scanners de rocher au staff de 8h, ni où se trouve la poche de Prusak et le sinus timpani de Proctor. Si je ne devais sélectionner que les deux meilleurs souvenirs de mon internat en votre présence, ce serait la réalisation d'une voie trans labyrinthique pour accéder à un méningiome, et l'utilisation du plat du bistouri pour disséquer le lambeau cutanéopaucier d'une thyroïdectomie (parce que je ne m'y attendais vraiment pas).

Je vous remercie pour ces cinq années et je suis fier d'avoir été votre élève.

Je tiens à remercier les membres du jury :

Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Hépatogastroentérologie

Chef du Service d'Hépatogastroentérologie et Cancérologie Digestive

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)

pour me faire l'honneur de juger mon travail et d'avoir permis la réalisation de cette étude. Je vous remercie des conseils prodigués pour le protocole de l'étude et de m'avoir mis à disposition le matériel nécessaire.

Monsieur le Professeur Alain DERVAUX

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Psychiatrie Adultes

pour me faire l'honneur de juger mon travail et ainsi d'apporter la vision pluri disciplinaire nécessaire à la prise en charge des patients atteints de cancer des voies aéro-digestives supérieures.

Monsieur le Docteur Vincent HAUTEFEUILLE

Praticien Hospitalier

Hépatogastroentérologie

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)

pour me faire l'honneur de juger mon travail. Je te remercie également pour tout le temps consacré à l'élaboration du protocole, aux multiples conseils et au temps de relecture. Tes encouragements ont largement contribué à l'avancé de ce travail. Je suis fier d'être ton ami.

Je tiens à remercier mon maître et directeur de thèse Monsieur le Professeur Cyril PAGE,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Oto Rhino Laryngologie)

Chef du Service ORL et Chirurgie de la face et du cou

Pôle des 5 sens

pour l'ensemble de ma formation. Les cours du samedi matin avec le « c'est quoi ça ? » et le « 5 à la suite » m'ont encouragé / obligé à travailler régulièrement l'ORL sans me cantonner à mes acquis et me permettent aujourd'hui de prendre en charge les patients dans les règles de l'art. En fait je te remercie pour le temps consacré à la lecture du mémoire, pour le sujet de thèse et les conseils donnés. Si je devais garder les deux meilleurs souvenirs de mon internat en ta présence ce serait la décompression d'un nerf facial et la veille de la questionnette (où l'intégrale de la pop electro allemande m'a donné mal à la tête mais m'a empêché d'avoir le temps de stresser). Ces cinq années d'internat ont considérablement réduit le léger décalage entre nos fuseaux horaires, en fait je devrais être capable d'être présent à huit heure zéro zéro heure locale aux prochains staffs.

Merci pour ces 5 années d'internat et je suis fier d'avoir été ton élève.

Je tiens à remercier toute ma famille, soutien moral inébranlable dans toutes les étapes de ma vie :

Ma femme Anais, allégorie du courage, qui me porte et me supporte au quotidien, dont la rage de vivre m'empêche de tourner en rond. Ne le répète pas, mais je t'aimais je t'aime et je t'aimerai. Je suis fier d'être ton mari.

Mes parents, qui m'ont transmis leurs valeurs, le goût pour la lecture, la musique, le surf, les jeux de mots, et tout un tas de trucs utiles pour ma vie d'adulte. Aujourd'hui si j'arrive à rester jeune dans ma tête c'est parce que j'ai eu une super enfance. Je vous aime et je suis fier d'être votre fils.

Ma sœur Clémence, qui a réussi à être docteur avant moi. Le temps a passé, les bêtises ont changé, mais notre complicité reste toujours la même. Je t'aime et je suis fier d'être ton frère. (et en tant qu'orl, pas trop de piercing sur l'oreille quand même).

Mes grands-parents Nicole, Charles et Jean Marie, et mes grands d'adoption Ninou et Renée, qui m'ont fait l'honneur de venir assister à ma thèse. J'ai beaucoup de chance d'avoir des grands parents aussi chouettes qui m'ont beaucoup gâté, m'ont fait voyager et apprécier de bons vins, je vous aime et je suis fier d'être votre petit-fils. J'ai une pensée pour Marie-Thérèse et André.

Mes beaux-parents Catherine et Pierre, qui m'ont fait aimé la Picardie. Merci de m'avoir accueilli dans le cercle de confiance et de m'avoir appris la différence entre une kipa et un bonnet. Je suis fier d'être votre gendre.

Mes cousins, Mathilde, Charlotte, Alice, Camille, Guillaume, Vincent, Alexandre et Julien. Je n'oublierai pas les chinois, communions et nouvel an tous ensemble et j'espère qu'on continuera à se réunir au moins une fois par an pendant longtemps pour parler danse / soirées / vie à l'étranger/ cuisine / surf / rugby / skate et pêche. Je suis fier d'être votre cousin.

Gab et Léo, pour m'avoir tout de suite mis à l'aise (c'est ma bouteille de coca). Vous êtes trop choux. Je suis fier d'être votre bof.

Mes oncles et tantes Sylvie & Didier (merci pour les cannelés et le jus de raisin nécessaire à l'apprentissage), Anne & Fred, Marianne & Pierre, Hélène & Serge. Je suis fier d'être votre neveu.

Les Valences, parce que ce mois passé à Paris a été aussi bien qu'il pouvait l'être, bien qu'insuffisant pour arriver au bout de la collection de bandes dessinées. Merci pour les Noël déguisés et les gâteaux / œuvre d'art.

Muneca, ron ronron ron ron, ronron ron ron. Ron ron ronron.

Merci à Isabelle Duchaussoy pour l'aide à la réalisation des fibroscans. Cette étude n'aurait pas eu lieu sans toi.

Je tiens à remercier toute l'équipe d'ORL, et puisque la transmission du savoir est avant tout un compagnonnage je garderai en mémoire pour chacun d'entre vous un truc que vous m'avez laissé faire pour la première fois :

Aurélié : une dissection de nerf récurrent. Je te remercie pour être toujours disponible lorsque « j'ai une p'tite question ». Etre interne à tes côtés revient à faire du trapèze avec filet, on se sent en sécurité. Je suis fier d'être ton ami.

Noyonus : une amygdalectomie (et oui faut bien commencer un jour). Merci pour ta joie de vivre et ton rire communicatif, tes moult conseils, et les séances d'esquive de la brigade du jeu. Je suis fier d'être ton ami.

Mathieu : une ethmoïdectomie antérieure. Merci pour ton soutien lorsque j'étais jeune interne, et pour les séances de teambuilding / freetletix, j'ai un demi biceps qui commençait à pousser. Je suis fier d'être ton ami.

Jérôme : une trachéotomie. Merci d'être venu à chaque fois lorsque « bin la en fait c'est bizarre le patient il me dit ... et moi je vois ... je comprends rien ». Merci à toi et Marie pour les repas / réceptions. Je suis fier d'être ton ami.

Marine : un méchage de Rendu Osler (premier jour d'interne au CHU, j'étais content que tu sois là). **Rody** : un curage cervical (enfin le début, parce que « tu as 2h après je reprends la main »). **Céline** : un autre curage cervical (parce que tu m'as aidé à passer sous la barre des 2h). J'essaierai aussi de garder un peu de ta capacité d'organisation. **Nathalie** : une tympanoplastie cartilagineuse (parce que c'est toujours beaucoup plus simple quand on regarde). Merci pour ta joie de vivre communicative quotidienne. **Vincent Bayard** : une voie d'abord de thyroïdectomie. Merci pour ton calme et ta gentillesse qui sont sources d'exemple pour moi. **Marc Robert** : Une pose d'ATT. **Maxime E** : une pause de piston x 2 (forcément). Merci pour avoir monté toutes les vidéos de thèse depuis l'invention de l'ordinateur. **Gladys** : l'exérèse d'un nodule de corde vocale. **Philippe** : une nasofibroscopie (en tant qu'externe, ça ne s'oublie pas).

Je suis fier d'être votre ami.

Je tiens à remercier tous mes co internes d'ORL :
- ceux avec qui j'ai partagé un semestre et les plaisirs de la consultation et des avis tympanaux rouges : Caro l'aqua poneyphile (merci pour tes encouragements lorsque je suis arrivé dans le service, ta bonne humeur et de me signaler mes fashion faux-pas), Delphine, Nicolas (parce qu'un bon internat, c'est d'abord un bon co-interne avec qui jouer au baby/échecs/fléchettes/combien ?), Benjamin le chanteur compositeur auteur pêcheur fausseur thanatopracteur, Laure Marine/ Caro / Pauline et Alice (pour avoir supporté toutes les 4 les goûts décoratifs douteux des collègues), je suis fier d'avoir galéré avec vous.
- et les futurs anciens ptits nouveaux Gonzague / Manon / Renaud

Merci à l'équipe des explorations fonctionnelles, Dr Kolski, Anne Marie et Dominique, pour le tea-time matinal et les audio de dernière minute. Je ne perds pas l'espoir de voir un jour la fin de l'épisode de oui-oui.

Merci à l'équipe des consultations, Anne, Martine, Carole, Christine, Corinne, Catherine, Anne Sophie, Sonia, pour les conseils coiffures et voyages lorsque les patients ne viennent pas, et pour le soutien lorsqu'ils finissent par arriver tous en même temps.

Merci aux infirmiers / aides soins / secrétaires du service Béa, Fred, Manu, Marion, Gaétan, Corinne, Alexia, Axelle, Anne Laure, Manon, Juliette, Bertrand, Françoise, Sandrine, Nathalie, Hélène, Valérie pour supporter les oublis de prescription (le levothyrox ?) et les «j'arrive dans 5 minutes » lorsque l'interne de salle est harcelé par tout le chu.

Merci aux IBODES d'ORL Chantale, Sylvie et Emeline pour tolérer le vent qui fait tomber les papiers à côté des poubelles.

Je tiens à remercier toute l'équipe de Laon, Jean Jacques Mambie, Fidèle Tedong et Thierry Delaveau, Pierre et Chloé, Tata Odile, Laetitia, Jean Louis, Sébastien, pour m'avoir accompagné à mes débuts en ORL et m'avoir fait apprécier cette spécialité. Je garde un excellent souvenir de mon passage à Laon avec la coupe du monde 2014, les grimettes, le festival médiéval, et les repas de stage. Je suis fier d'avoir été Laonnois pendant 6 mois.

Je tiens à remercier toute l'équipe de Beauvais, Dr Nadjingar, Dr Bourrel, Dr Hadjali, Dr Showk, Dr Bitar, et mes co-internes du semestre Jeanne, Richard, Quentin et Mathieu. J'ai passé un excellent semestre et je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée durant toutes ces journées de blocs opératoires.

Je tiens à remercier toute l'équipe de chirurgie thoracique, chefs et co-internes, Pascal, Florence, Geoni, Alexandro, Alex, Edouard, Sophie, et les colocs du bureau Marc, Adrienne, Gwendoline, Lauranne, qui m'ont montré que l'on pouvait disséquer une artère pulmonaire en portant les lunettes de Gilbert Montagné sans que cela n'inquiète personne. J'ai aussi appris que le temps s'écoule en quinzaine de jours. J'ai passé un super semestre riche en émotions et en dédrainage. Je suis fier d'avoir fait partie de l'équipe pendant 6 mois.

Je tiens à remercier toute l'équipe de chirurgie plastique, chefs et co-internes, Raphael, Nizar, Swany, Apauline, Géraldine, Nassim, PAG, Gull, Aqeel la machine de guerre, Ouai Martin, Maxime Spencer, Abeer Booba, Mohamed, Abdu, qui m'ont appris que le gras c'est la vie, que le resto chinois c'est après le crossfit et pas l'inverse. Je suis fier d'avoir fait partie de l'équipe pendant 6 mois et j'appliquerai la maxime du service : je fais quoi ? « Ce qui te fait plaisir ».

Merci à Caroline, Julien, Amandine et Jérémy pour les soirées dents, maxillaires et morsure de lion.

Merci à Antoine Galmiche et Emma Lachaier pour cette immersion dans la recherche biomédicale.

Merci à Jean Pierre Marolleau et Amandine Charbonnier, pour avoir su prendre soin d'Anais, je ne vous remercierai jamais assez.

Je tiens à remercier mes témoins de tous les instants Hugo et François, je suis fier d'être votre ami.

Merci à l'équipe de l'ECN, Clément et Hélène (merci de continuer à me faire rêver avec vos voyages à l'autre bout du monde, à la limite de la terre inconnue), Alexis, Antoine, Agathe, Vincent, Marc, Ludo, pour ces moments partagés lors des colles / épreuves blanches / révisions, je suis fier d'être votre ami.

Merci à l'équipe de P1 Armelle, Amandine, Marie, Pierre-Victor, Benjamin et Igor, pour ces moments partagés au tout début de l'aventure médicale, je suis fier d'être votre ami.

Merci à tous mes amis amiénois, qui rendent la vie en dehors de l'hôpital beaucoup plus sympa : Alix et Thomas, Eléonore et Pierre Alain, Quentin, Eva et Clément, je suis fier d'être votre ami.

Merci à l'équipe bordelaise devenue internationo-bordelo-genevo-parigo-lilloise : Julien, Arnaud, Antoine, Olivier, Arthur, Timon, Marenne.

Merci à Florence et Pierre, pour m'avoir fait découvrir et choisir l'ORL. Vivement la prochaine escapade espagnole, Olé.

Merci à toute l'équipe de la pharmacie de Montfort, Florence, Véronique, Marie-Hélène, Marie-Jeanne, Anna, qui m'a vu grandir et a suivi le passage de mes examens.

Merci à Tata Caro, Véro, Jeannot, Jérôme, Bernard et Philippe, pour tous ces bons moments passés ensemble.

Merci aux surfeurs du dimanche Xavier et Charles pour les gâteaux basques.

Et la cerise sur le gâteau, parce que notre amitié a été forgée pour le meilleur et pour le pire : Juju et la Caille, Harmony et Damien, Anne Charlotte et Nathan. Merci de votre amitié.

Table des matières

Résumé et mots clés.....	p11
Liste des abréviations.....	p13
Introduction	
Cancer des voies aéro-digestives supérieures.....	p14
Principaux facteurs de risque de cancer des VADS.....	p15
Fibrose hépatique et cirrhose.....	p15
Evaluation de la fibrose hépatique.....	p16
Objectif.....	p16
Matériel et méthode	
Inclusion des patients.....	p18
Bilan hépatologique.....	p18
Prise en charge thérapeutique et surveillance des complications.....	p19
Analyse statistique.....	p20
Résultats	
Description de la population.....	p21
Résultat de l'exploration hépatologique.....	p21
Prise en charge thérapeutique.....	p22
Complications survenues suite à la prise en charge thérapeutique.....	p23
Discussion	
Comparaison de la population à la littérature.....	p24
Critique de l'exploration hépatologique.....	p24
Critique des complications survenues suite à la prise en charge thérapeutique.....	p25
Conclusion.....	p26

Tableaux.....p27
Annexe.....p30
Références bibliographiques.....p31

Résumé

Objectif : Une consommation quotidienne d'alcool supérieure ou égale à 30 g/j est retrouvée chez 60 % des patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS). L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence de la fibrose hépatique et de la cirrhose lors du diagnostic initial de cancer des VADS. Les conséquences d'une fibrose hépatique sévère sur la survenue de complications post opératoires et après radiothérapie ont également été analysées.

Matériel et méthodes : Cette étude prospective monocentrique a inclus les patients des services de chirurgie maxillo-faciale et d'oto-rhino-laryngologie pris en charge pour un premier carcinome épidermoïde des VADS. Ces patients ont bénéficié d'un bilan hépatologique comprenant une élastométrie hépatique, une échographie hépatique et un bilan biologique hépatique. Les complications survenues dans les 30 jours post opératoires ou dans le mois suivant la radiothérapie ont été recueillies.

Résultats : L'analyse a porté sur 94 patients : 19 patients présentaient une fibrose hépatique sévère (stade F3 ou F4 de la classification METAVIR), dont 8 au stade de cirrhose. Six patients étaient déjà suivis par un hépatologue. Toutes les cirrhoses étaient classées Child-Pugh A. Les patients présentant une fibrose hépatique sévère n'ont pas eu une prise en charge thérapeutique différente des patients sans fibrose hépatique significative. La fréquence de survenue des complications post opératoires et après radiothérapie n'est pas statistiquement différente dans les 2 groupes.

Conclusion : La prévalence de la cirrhose lors du diagnostic de cancer des VADS est de 9%. La présence d'une fibrose hépatique de stade 3 ou d'une cirrhose classée Child-Pugh A ne doit pas limiter la prise en charge thérapeutique.

Mots clés : Cirrhose – Cancer des voies aéro digestives supérieures – élastométrie – complications

Summary

Objective : Sixty percent of patient with an head and neck squamous cell carcinoma declare at least 30 grams for average daily alcohol consumption. The aim of this study was to evaluate liver fibrosis and cirrhosis prevalence in head and neck squamous cell carcinoma initial diagnosis. Relation between advanced liver fibrosis and outcomes has been analysed.

Methods : This prospective monocentrique study included patients from oral and maxillofacial surgery department and from head and neck surgery department, with a diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma. Evaluation of liver fibrosis was achieved with transient elastography, hepatic ultrasonography and hepatic biochemical markers. Perioperative outcomes and radiotherapy complications were recorded.

Results : This study included 94 patients : there were 19 patients with an advanced liver fibrosis (stage F3 or F4 from METAVIR's classification) whose 8 presenting a cirrhosis. Six patients were already followed by an hepatologist. All cirrhosis were classified A in Child-Pugh's classification. There were no therapeutic care difference between patients presenting an advanced liver fibrosis and those who did not. Complication risk was not statistically different from both groups.

Conclusion : Cirrhosis prevalence during head and neck squamous cell carcinoma was 9 %. Therapeutic care may not be restricted from a stage 3 liver fibrosis or an A Child-Pugh's classification cirrhosis.

Key-words : Cirrhosis – head and neck squamous cell carcinoma – transient elastography - complication

Liste des abréviations

CMF	Chirurgie Maxillo-Faciale
FOGD	Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
IRM	Imagerie par résonance magnétique nucléaire
kPa	kilopascal
ORL	Oto-rhino-laryngologie
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VADS	Voies aéro-digestives supérieures
VPP	Valeur prédictive positive
VPN	Valeur prédictive négative

Introduction

Cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS)

Avec une incidence de 14508 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 et 4228 décès par an, les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) représentent la quatrième localisation anatomique de cancer et la cinquième cause de mortalité par cancer en France [1]. Bien qu'une diminution d'incidence et de mortalité soient constatées sur les 15 dernières années [2], la morbidité et la mortalité de ces cancers restent encore importantes [1,3,4]. La découverte de ces cancers est fréquemment réalisée à un stade avancé, grevant le pronostic [3] et la qualité de vie [4].

Le diagnostic de cancer des VADS repose sur l'analyse anatomo-pathologique d'une biopsie de lésion des VADS. Il s'agit presque exclusivement de carcinomes épidermoïdes développés à partir du revêtement muqueux [5-6]. Le bilan tumoral initial est bien défini par la Société Française d'Oto-rhino-laryngologie (SFORL) [7] dans le but de garantir qualité et sécurité de prise en charge, conformément à l'objectif numéro 2 du plan cancer 2014-2019 [8]. Le bilan d'extension tumorale comporte un examen clinique au fauteuil et sous anesthésie générale, permettant la réalisation d'une panendoscopie des VADS. Le bilan d'imagerie comporte une tomodensitométrie avec des coupes cervico-faciales et thoraciques, ainsi qu'une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) cervico-faciale pour les cancers situés au-dessus de l'os hyoïde. Une tomodensitométrie par émission de positon est réalisée en cas de cancer non localisé, correspondant à un stade 3 ou 4 de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) est réalisée pour les cancers des VADS non laryngés associés à un contexte d'intoxication alcoolique chronique. Le bilan initial est complété par un bilan nutritionnel, psychologique et social. Au total, ce bilan doit permettre de déterminer l'extension locorégionale, de rechercher un cancer synchrone ou la présence de métastases, et de vérifier l'absence de contre-indication aux différentes stratégies thérapeutiques.

L'amélioration de la prise en charge des cancers des VADS est le fait des progrès thérapeutiques significatifs réalisés. Alors que la chirurgie était le principal recours, le traitement peut être complété, voir remplacé, par de la radiothérapie, avec une efficacité plus importante en association à des chimiothérapies à base de sels de platine ou en association avec des biothérapeutiques telles que les antiEGFr (cetuximab) [9]. Ces nouveaux traitements ont

permis un meilleur contrôle locorégional des cancers et une augmentation de la survie globale [10].

Principaux facteurs de risque de cancer des VADS

Les deux principaux facteurs de risques de développer un cancer des VADS sont bien identifiés : il s'agit de l'intoxication chronique à l'alcool et au tabac [11]. Tout comme l'incidence des cancers des VADS, on observe une diminution de la consommation d'alcool et de tabac : la prévalence des consommateurs réguliers de tabac a diminué de plus de 50 % chez les hommes depuis les années 1950 et a augmenté régulièrement chez les femmes [12]. La consommation d'alcool a diminué de 50 % entre 1961 et 2006 [13]. Il existe une forte association entre la découverte d'un cancer des VADS et l'intoxication alcoolique chronique : 60 % des patients atteints d'un cancer des VADS déclarent une consommation quotidienne d'alcool supérieure ou égale à 30 g/j [14].

Une telle intoxication peut-être à l'origine de lésions histologiques hépatiques, telle qu'une stéatose, une hépatite alcoolique, une fibrose hépatique et une cirrhose [15-16]. Dans une population consommant plus de 50 g d'alcool par jour pendant 5 ans, la prévalence de la fibrose hépatique sévère se situe entre 30% et 40% [17-19].

Fibrose hépatique et cirrhose

La fibrose hépatique correspond à un dépôt de matériel fibreux dans le parenchyme hépatique. L'extension de cette fibrose peut être classée en 4 stades (score METAVIR), le terme de fibrose sévère renvoyant aux stades 3 et 4 [20]. La cirrhose correspond au stade 4 et est définie par une fibrose hépatique diffuse, qui désorganise l'architecture hépatique et délimite des nodules d'hépatocytes de régénération [21], responsable d'une insuffisance hépatocellulaire et d'une hypertension portale. Toute hépatopathie chronique peut induire le développement d'une fibrose hépatique. Les causes les plus fréquentes sont l'intoxication chronique en alcool, les hépatites virales B et C, la stéatose hépatique non alcoolique et l'hémochromatose [22].

Une cirrhose est décompensée lorsque survient une ascite, une encéphalopathie hépatique ou un syndrome hépatorénal. Il s'agit d'un véritable problème de santé public : la mortalité mondiale directement liée à la cirrhose est estimée à 1,5 millions de décès par an, dont 15000 décès annuels en France [23]. Sur le plan chirurgical, la présence d'une cirrhose est un élément pronostique, majorant le risque de morbidité (hémorragie, infection du site opératoire, insuffisance rénale aiguë) et de mortalité [24-25]. La recherche d'une cirrhose dans le bilan

préthérapeutique d'un cancer des VADS semble donc importante. Toutefois, il n'existe pas en France de recommandation sur les explorations hépatiques à réaliser au cours du bilan initial d'un cancer des VADS [7].

Evaluation de la fibrose hépatique

Le diagnostic de la cirrhose ne pose pas de problème lorsque des signes cliniques, biologiques, radiologiques ou endoscopiques d'insuffisance hépatique ou d'hypertension portale sont présents [26]. Une cirrhose compensée est par contre plus difficile à diagnostiquer. Des techniques non invasives d'exploration de la fibrose hépatique ont été récemment développées et validées dans le cadre de la maladie alcoolique du foie [26]. Le Fibroscan® (Echosens, Paris, France) est un appareil d'imagerie permettant de mesurer la dureté du foie (élasticité hépatique exprimée en kilopascal (kPa)), avec une forte corrélation avec la présence d'une fibrose hépatique histologique. Au seuil de 19,5 kPa, le Fibroscan permet de diagnostiquer une cirrhose avec de bonnes performances diagnostiques (Se 80%, Sp 90%, VPP 93%, VPN 70%) [19, 26-28] et une bonne reproductibilité inter et intra-observateur [29-30]. Les seuils d'élastométrie retenus pour les différents stades de fibrose hépatique sont détaillés dans l'annexe 1. L'élastométrie est un outil simple, fiable et non invasif pour évaluer la fibrose hépatique de manière systématique chez les patients atteints d'un cancer des VADS. L'examen peut être réalisé au cours d'une consultation en soins courants.

Objectif

L'hypothèse de cette étude est qu'il existe parmi les patients traités pour un cancer des VADS un nombre important de patients atteints de fibrose hépatique ou de cirrhose compensée. Vingt-deux pourcents des patients atteints de cancer des VADS déclarent une consommation supérieure à 40 g/j [31]. Dans une population consommant plus de 50 g/j depuis 5 ans, la prévalence de la fibrose hépatique est de 75% et la cirrhose de 32 % [19]. Les prévalences attendues pour la fibrose hépatique et la cirrhose étaient respectivement 17 % et 7%.

La morbidité et la mortalité post thérapeutiques induites par la cirrhose dans les cancers des VADS sont mal connues. Il est indispensable de pouvoir préciser celles-ci pour pouvoir adapter si nécessaire la stratégie thérapeutique des cancers des VADS.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la prévalence de la fibrose hépatique et de la cirrhose chez des patients pris en charge pour un cancer des VADS. L'objectif

secondaire était d'analyser le lien entre la présence d'une fibrose hépatique sévère et la survenue de complications au décours de la prise en charge thérapeutique.

Matériel et méthode

Inclusion des patients

Cette étude prospective a été menée dans les services d'oto-rhino-laryngologie, de chirurgie cervico-faciale et de chirurgie maxillo-faciale d'un centre hospitalo-universitaire de janvier 2016 à septembre 2017. Les patients âgés de plus de 18 ans, pris en charge pour un carcinome épidermoïde de la cavité orale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx, quel que soit le stade de cancer, ont été inclus dans l'étude au moment de la première réunion de concertation pluridisciplinaire. Les patients ayant déjà été traités pour un cancer des VADS n'ont pas été inclus. Le siège initial de la tumeur et son stade TNM (classification de l'UICC) ont été recueillis.

Bilan hépatologique

Avec l'aide du service d'Hépatogastroentérologie, les patients ont bénéficié d'un bilan hépatologique avant le début de la prise en charge thérapeutique. Au cours d'un examen clinique médical ont été recueillis l'âge, le sexe, la quantification de l'intoxication en alcool (consommation quotidienne moyenne, durée de l'exposition) et en tabac (nombre de paquets par jour, durée de l'exposition, nombre de paquets-année), le poids, la taille, l'indice de masse corporel (IMC). Les signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale ont été recherchés (angiome stellaire, hépatomégalie, ictère, encéphalopathie hépatique, splénomégalie, circulation veineuse collatérale abdominale, ascite). Un bilan biologique a été réalisé (taux de prothrombine (TP), index normalized ratio (INR), hémoglobinémie, volume globulaire moyen (VGM), numération plaquettaire, albuminémie, bilirubine totale, aspartate amino transférase (ASAT), alanine amino transférase (ALAT), phosphatases alcalines, gamma-GT, créatininémie, glycémie à jeun, HbA_{1c}, triglycéridémie, cholestérol total, sérologie virale B (antigène HBs, anticorps anti HBs, anticorps anti HBc) et C, ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine). Une échographie hépatique a permis de rechercher un aspect stéatosique, une dysmorphie hépatique, et des signes d'hypertension portale (une splénomégalie, des voies de dérivation porto-systémiques, de l'ascite, un flux portal hépatofuge ou une dilatation du tronc porte). Si une FOGD avait été réalisée dans le cadre du bilan d'extension, la présence de varice œsophagienne ou cardio-tubérositaire, d'une gastropathie d'hypertension portale ou d'ectasies vasculaires antrales ont été recherchées dans le compte-rendu. Enfin, une élastométrie ultrasonore impulsionnelle hépatique (Fibroscan) a été réalisée pour chaque patient par un seul médecin préalablement formé, permettant d'évaluer l'élasticité

hépatique, l'inter quartile range (IQR), l'IQR divisé par la médiane (IQR/m). Le taux de réussite de cet examen a été évalué. A l'aide de l'ensemble du bilan clinique, biologique et d'imagerie, un hépatologue a déterminé pour chaque patient le stade de fibrose hépatique et l'hépatopathie chronique présente. En cas de cirrhose, les scores de Child-Pugh et MELD ont été calculés. Il a été noté s'il s'agissait d'une découverte ou si la cirrhose était connue antérieurement.

Prise en charge thérapeutique et surveillance des complications

Les caractéristiques de la prise en charge thérapeutique ont été notées : stratégie curative ou palliative, stratégie de préservation laryngée, caractéristiques de l'intervention chirurgicale réalisée (résection tumorale, type d'évidement lympho-nodal, reconstruction réalisée), caractéristiques de la radiothérapie réalisée (irradiation en modulation d'intensité, dose délivrée sur la tumeur et sur les aires de drainage), caractéristiques de la chimiothérapie réalisée (palliative, concomitante à la radiothérapie, protocole utilisé). Afin de tenir compte de la complexité du geste chirurgical réalisé, les interventions ont été classées en 2 groupes à l'aide de l'index du British United Provident Association : l'un à risque mineur ou modéré de complications (intervention de moins de 6h), l'autre à haut risque de complications (intervention de plus de 6h ou réalisation d'un lambeau libre) [32].

Pour déterminer la morbidité induite par la prise en charge thérapeutique, les complications survenues ont été recueillies. Dans le cadre d'une prise en charge chirurgicale, les complications étaient recherchées au cours de l'hospitalisation et à la consultation de contrôle à 30 jours de l'intervention. La surveillance a porté sur la survenue d'un pharyngostome ou d'un orostome, d'une hémorragie postopératoire importante (nécessitant une reprise chirurgicale ou la conservation des drains plus de 5 jours), d'une infection du site opératoire superficielle (diagnostiquée par la présence de signes inflammatoires locaux associés à un écoulement purulent de l'incision, spontané ou après ouverture de l'incision), profonde (écoulement purulent provenant d'un drain sous-aponévrotique ou d'un abcès lors d'une réintervention chirurgicale) ou d'une nécrose de lambeau. Dans le cadre d'une prise en charge radiothérapique, les complications étaient recherchées au cours des séances de radiothérapie et à 1 mois après la fin du traitement par le radiothérapeute. Les complications radio-induites ont été évaluées selon la classification « Common Terminology Criteria for Adverse Event » (CTCAE) version 4.03 [33]. La surveillance a porté sur la survenue d'une radiodermite aiguë de grade supérieur ou égal à 3 (desquamation humide non localisée aux plis cutanés ou à saignements provoqués par des traumatismes mineurs), d'une radiomucite orale ou pharyngée de grade supérieur ou égal à 3 (douleurs orales ou pharyngées diminuant les prises

alimentaires). L'utilisation d'une sonde naso-gastrique a été considérée comme la survenue d'une radiomucite de grade 3. Quelle que soit la prise en charge, la survenue d'une décompensation cirrhotique a été notée (hémorragie digestive d'hypertension portale, décompensation oedemato-ascitique, insuffisance rénale entrant dans le cadre d'un syndrome hépatorénal, encéphalopathie hépatique). De même, la survenue de complications plus générales a été surveillée : pneumopathie (confirmée par une imagerie ou des prélèvements microbiologiques), embolie pulmonaire (confirmée par angioscanner pulmonaire), syndrome coronarien aigu (douleur d'angor associé à une élévation des enzymes cardiaques ou des modifications de l'électrocardiogramme), accident vasculaire cérébral (confirmé par une IRM).

Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de la moyenne et de l'écart type. Les variables qualitatives ont été décrites par leur effectif et leur fréquence. Pour la comparaison des caractéristiques des patients et des prises en charge thérapeutiques, l'analyse univariée a été réalisée à l'aide du test de Student pour les variables quantitatives respectant la loi normale, du test du χ^2 pour les variables qualitatives. La comparaison de la fréquence de survenue de complications a été réalisée à l'aide du test exact de Fisher.

L'analyse a été réalisée avec le logiciel Microsoft® Excel®2013 (15.0.5015.1000) MSO (15.0.5015.1000) 32 bits.

Résultats

Description de la population

Cette étude a inclus 94 patients dont 65 (69%) hommes et 29 (31%) femmes, âgés en moyenne de 59,7 ans (écart-type (σ) : 6,9 ans). Quatre-vingt-treize pourcents des patients étaient fumeurs. L'intoxication tabagique chronique était en moyenne de 43 paquets-année (σ : 30 paquets-année) et d'une durée moyenne de 34 ans (σ : 14 ans). Une intoxication chronique en alcool était présente chez 69 (73%) patients, tous présentaient une intoxication chronique tabagique concomitante. La consommation quotidienne moyenne en alcool était de 58 g/j (σ : 55 g/j) et la durée de l'intoxication chronique en alcool de 19 ans (σ : 15 ans). Quarante-trois patients (46%) ont déclaré une consommation quotidienne en alcool supérieure à 50 g/j. La consommation quotidienne d'alcool était significativement plus élevée ($p=0,03$) chez les patients atteints de fibrose hépatique sévère.

Le siège initial de la tumeur était l'oropharynx, la cavité orale, l'hypopharynx et le larynx dans respectivement 39%, 30%, 19% et 12% des cas. La taille de la lésion initiale était classée T1 de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) [34] pour 16 (17%) patients, T2 pour 33 (35%) patients, T3 pour 20 (21%) patients et T4 pour 25 (27%) patients. Après réalisation du bilan d'extension tumorale, 11 (12%) cancers ont été classés en stade I, 14 (15%) en stade II, 11 (12%) en stade III, 52 (55%) en stade IVa et 6 (6%) en stade IVb ou c. Quarante deux (44%) patients avaient une extension lympho-nodale classée N2. Trois patients présentaient au moins une métastase à distance. Sur le plan carcinologique, il n'existait pas de différence significative entre les patients atteints de fibrose hépatique sévère (stade F3 ou F4) et les autres.

Résultat de l'exploration hépatologique

Le bilan hépatologique a déterminé que 8 (9%) patients étaient au stade de cirrhose, 19 (21%) présentaient une fibrose sévère (stade F3 ou F4) et 75 (80%) une fibrose hépatique non significative (stade F0, F1 ou F2). Parmi les 8 patients atteints de cirrhose, 6 (75%) étaient déjà suivis par un hépatologue. Toutes les cirrhoses ont été classées Child-Pugh A. L'hépatopathie chronique retenue chez les patients présentant au moins une fibrose hépatique de stade F1 a été une intoxication chronique en alcool, une stéato-hépatite non alcoolique et une hépatite virale dans respectivement 87%, 10% et 2% des cas. Toutes les fibroses hépatiques sévères ont été causées par une intoxication alcoolique chronique. Parmi les 43 patients ayant déclaré une

consommation quotidienne moyenne en alcool supérieure à 50 g/j, 16% étaient au stade de cirrhose (F4) et 40% présentaient une fibrose sévère (F3-F4). Le taux de réussite du Fibroscan a été de 86,5 % en moyenne (□ : 14 %). L'albuminémie moyenne était de 36 +/- 7,6 g/L, sans différence significative entre les patients présentant une fibrose hépatique sévère et les autres. Le TP était significativement plus bas dans le groupe des patients atteints de fibrose hépatique sévère (p=0,03).

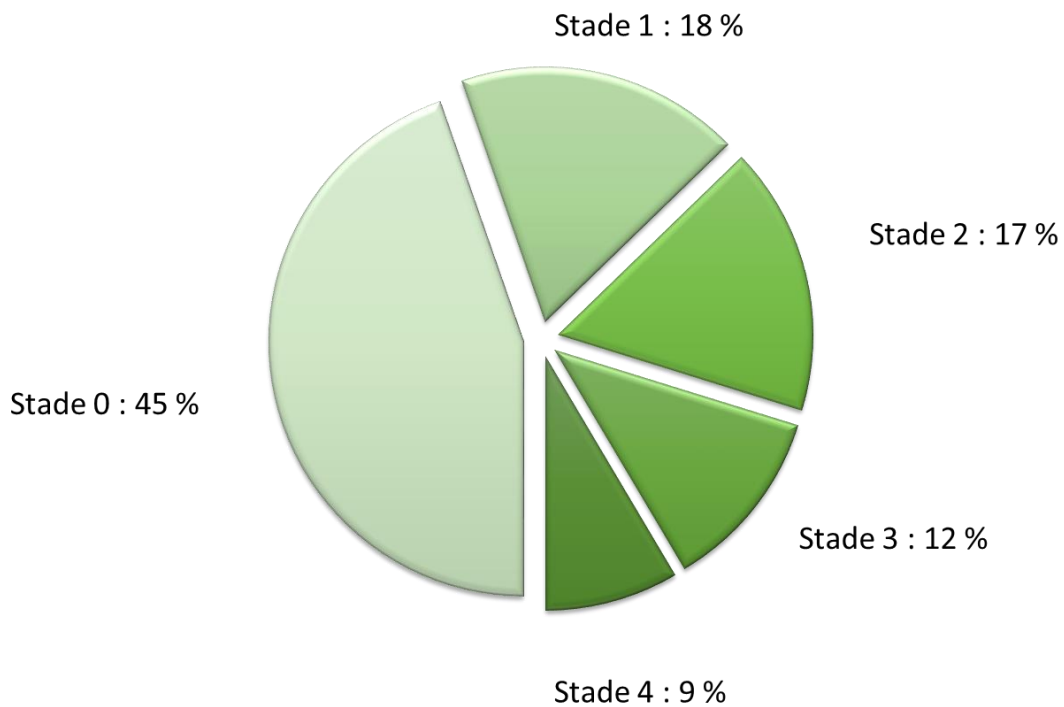


Figure 1 : Répartition des stades de fibrose hépatique lors du diagnostic de cancer des VADS

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge ne présente pas de différence significative entre les patients atteints de fibrose hépatique sévère et les autres. Une prise en charge chirurgicale a été réalisée chez 60 (64%) patients, suivie pour 24 (40%) d'entre eux d'une radiothérapie adjuvante et pour 21 (35%) d'entre eux d'une radio-chimiothérapie adjuvante. Un comblement de perte de substance par lambeau a été réalisé chez 42 (70%) patients. Une radiothérapie a été réalisée chez 75 (80%) patients, dont 23 (31%) radio-chimiothérapies concomitantes et 6 (8%) radiothérapies seules. Toutes les radiothérapies ont été réalisées par irradiation en modulation d'intensité. La dose moyenne délivrée sur le site tumoral était de 65,3 Gy (□ : 9 Gy) et sur la zone de drainage

lympho-nodale de 52,9 Gy (□ : 17 Gy). Un protocole de préservation laryngé a été proposé à 3 patients et une prise en charge palliative décidée pour 2 patients.

Complications survenues suite à la prise en charge thérapeutique.

Pour les patients ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale, 30% ont présenté au moins une complication postopératoire. Parmi les complications ont été notés 7 (12%) hémorragies postopératoires, 7 (12%) infections superficielles ou profondes du site opératoire, 4 (7%) nécroses de lambeau, 3 (5%) pharyngostomes ou orostomes, 2 (3%) embolies pulmonaires et 1 pneumopathie. Deux patients sont décédés dans les 30 jours postopératoires. Il n'y a eu aucune décompensation cirrhotique.

Pour les patients ayant bénéficié d'une prise en charge par radiothérapie, 56% ont présenté au moins une complication. La principale complication de l'irradiation cervicale a été la radiomucite puisque 45% des patients ont nécessité l'utilisation d'une sonde nasogastrique, en raison d'une radiomucite de grade supérieur ou égal à 3. Une radiodermite de grade supérieur ou égal à 3 a été notée chez 17% des patients. Aucun patient n'a présenté de décompensation cirrhotique ou d'évènement cardio-vasculaire au décours de l'irradiation.

L'analyse univariée comparant la fréquence de survenue des complications chez les patients atteints de fibrose hépatique sévère aux autres patients n'a pas montré de différence significative. Il n'a pas été réalisé d'analyse multivariée puisqu'aucune variable n'a été significativement associée à une plus grande survenue de complications. L'analyse comparant les patients atteints de cirrhose aux patients non cirrhotique n'a pas été exposée en l'absence de différence significative.

Discussion

L'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence de la cirrhose au moment du diagnostic initial de cancer des VADS.

Comparaison de la population à la littérature

Les caractéristiques des patients analysés étaient proches de la population cible. L'étude canadienne de Kim et al comportait 3036 patients atteints d'un cancer des VADS et retrouvait un âge moyen de 64 ans et 74% d'individus de sexe masculin, ce qui est concordant avec les résultats de notre étude où l'âge moyen est de 59,7 ans et où 69 % des patients sont des hommes [35]. Une intoxication tabagique chronique était retrouvée chez 83% des patients. Nouraei et al ont étudié 17623 patients ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale pour un cancer des VADS au Royaume Uni et retrouvaient un âge moyen de 63 ans et 70% d'individus de sexe masculin [36].

Les caractéristiques des cancers analysés étaient comparables aux données de la littérature à la fois sur leur localisation et sur leur extension. Les cancers de notre étude ont une répartition proche de ceux analysés par Kim et al : 38% de cancer au niveau de l'oropharynx, 28 % au niveau de la cavité orale, 6 % au niveau de l'hypopharynx, et 27 % au niveau du larynx. L'étude de Nouraei et al retrouvait une proportion plus importante de cancer de la cavité orale (42%) mais cette étude n'a inclus que des cancers traités chirurgicalement. L'analyse de l'extension locale tumorale dans l'étude de Kim et al retrouvait 23% de tumeurs classées T1, 32% classées T2, 23% classées T3 et 22% classées T4.

La prise en charge chirurgicale dans notre étude est proche de celle réalisée au Royaume Uni avec 67 % de reconstruction par lambeau dans l'étude de Nouraei et al. La stratégie de prise en charge est très différente concernant l'étude canadienne puisque 47% des patients ont bénéficié d'une radiothérapie seule, 18 % d'une radio-chimiothérapie concomitante, 13% d'une chirurgie associée à de la radiothérapie et 12% de chirurgie seule.

Critique de l'exploration hépatologique

Notre étude a permis de déterminer que la prévalence de la cirrhose au moment du diagnostic de premier cancer des VADS est de 9%. Il s'agit d'une donnée nouvelle dans la littérature permettant de discuter de la place de l'exploration hépatologique dans la prise en charge des cancers des VADS. Une cirrhose étant déjà connue chez 6 patients, cette exploration hépatologique systématique chez 94 patients a permis la découverte de 2 patients atteints de

cirrhose. Ce faible résultat est à nuancer avec les 20% de patients atteints d'une fibrose hépatique sévère (fibrose de stade F3 ou F4) découverts au cours de l'exploration hépatologique. Ces patients, en l'absence de sevrage en alcool, sont à fort risque de développer une cirrhose et les complications associées. Un cinquième des patients atteints de cancer des VADS nécessite donc la prise en charge d'une hépatopathie chronique.

Tous les patients atteints d'un cancer des VADS ne présentent pas une intoxication alcoolique chronique. La réalisation d'un bilan hépatologique limité aux patients déclarant une intoxication chronique en alcool supérieure à 50 g/j retrouvait dans notre étude 40% de patients atteints de fibrose hépatique sévère. Au total, une simple évaluation de la consommation en alcool lors du bilan d'extension doit permettre d'orienter le patient dans un parcours de soin associant une prise en charge en addictologie et en hépatologie. Le bilan hépatologique de notre étude, comprenant principalement une élastométrie et un bilan biologique, s'est avéré simple (84% de réussite) et peu invasif.

Critique des complications survenues suite à la prise en charge thérapeutique.

Les suites chirurgicales constatées dans la littérature rapportent un taux d'hématome entre 3 et 8 %, un taux de complications au niveau du site chirurgical (regroupant lâchage de suture et infection de site opératoire) situé entre 11 et 14 %, et un taux de pneumopathie situé entre 5 et 8 % [36, 37]. Notre série présente plus d'hématome (12%) mais moins de pneumopathie (2%).

Notre série présente peu de patients atteints de cirrhose et ne permet pas de conclure de son influence sur la survenue de complications post opératoires ou après radiothérapie. Des études rétrospectives ont montré que la cirrhose était un facteur de risque de morbidité post chirurgicale même en dehors de la chirurgie abdominale [24-25]. Ces études ne tiennent pas compte du score de Child Pugh. Or plusieurs études ont déjà montré que, pour la chirurgie abdominale, la présence d'une cirrhose Child A sans hypertension portale ne doit pas limiter la stratégie chirurgicale [38-39]. Notre étude est en faveur d'un raisonnement similaire pour la prise en charge des cancers des VADS, puisque la présence d'une fibrose hépatique sévère n'est pas associée à une augmentation des complications post opératoires ou après radiothérapie. Le faible effectif de l'étude pourrait être à l'origine de cette absence de différence entre les deux groupes. Si le taux de complications post opératoires est comparable dans les deux groupes ($p = 0,48$), on peut noter une tendance plus importante aux radiomucites dans le groupe des patients atteints de fibrose hépatique sévère ($p = 0,09$). Une étude de plus grande puissance

semble nécessaire pour soutenir une stratégie thérapeutique identique pour les patients atteints d'une cirrhose Child A et les patients non cirrhotiques.

Conclusion

La prévalence de la cirrhose lors du diagnostic initial de cancer des VADS est de 9%. Celle de la fibrose hépatique sévère est de 20 %. Les patients atteints d'une fibrose hépatique de stade F3 ou d'une cirrhose classée Child Pugh A ne présentent pas plus de complications post opératoires ou après radiothérapie que les patients ayant une fibrose hépatique moins importante \leq F2. La stratégie thérapeutique ne doit donc pas être modifiée pour ces patients.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients selon leur stade de fibrose hépatique

Variabes	Stade FO/F1/F2 N = 75, n (%)	Stade F3/F4 N = 19, n (%)	p
Données démographiques			
Age, moyenne (écart-type)	59,5 (6,8)	60,1 (7,6)	0,55
Sexe masculin	51 (68)	14 (74)	0,63
Fumeur	68 (91)	19 (100)	0,17
Consommation de tabac exprimée en paquets-année, moyenne (écart-type)	43 (32)	40 (16)	0,65
Intoxication chronique en alcool selon l'OMS *	50 (67)	19 (100)	0,03
Double intoxication en alcool et en tabac	50 (67)	19 (100)	0,03
Données carcinologiques			
Site tumoral			
Cavité orale	23 (31)	5 (26)	0,71
Oropharynx	28 (37)	9 (47)	0,42
Hypopharynx	14(19)	4 (21)	0,81
Larynx	10 (13)	1 (5)	0,33
Extension tumorale			
T1	13 (17)	3 (15)	0,87
T2	23 (31)	10 (53)	0,07
T3	16 (21)	4 (21)	0,98
T4	23 (31)	2 (11)	0,28
N0	28 (37)	6 (32)	0,64
N1	10 (13)	4 (21)	0,4
N2	34(45)	8 (42)	0,8
N3	3(4)	1 (5)	0,8
M0	72 (96)	19 (100)	0,38
M1	3(4)	0	
Bilan nutritionnel			
Indice de masse corporelle, moyenne (écart type)	23,5 (4,5)	25 (4,6)	0,21
Albuminémie, moyenne (écart-type) en g/L	36,1(7,9)	34,3 (7)	0,35
Bilan hépatique			
TP, moyenne (écart-type)	93,2 (9,9)	87,4 (12,1)	0,03
Bilirubinémie, moyenne (écart-type)	7,8 (3,3)	9,5 (6)	0,1
Fibroscan			
Elasticité hépatique, moyenne (écart-type)	6 (1,9)	25,5 (22,3)	< 0,01
IQR, moyenne (écart-type)	1,2 (0,8)	3,6 (3,7)	<0,01
IQR / médiane, moyenne (écart-type)	17,8 (8)	17 (8,3)	0,68
Taux de réussite, moyenne (écart-type)	87 (15)	86 (14)	0,1

Tableau 1 : Caractéristiques de 94 patients ayant bénéficié d'un bilan hépatologique au moment du diagnostic de cancer des voies aérodigestives supérieures.

* : Consommation d'alcool quotidienne supérieure à 20 g/j pour les femmes et 30 g/j pour les hommes.

Tableau 2 : Prise en charge thérapeutique réalisée selon le stade de fibrose hépatique

Prise en charge thérapeutique	F0/F1/F2 N=75, n (%)	F3/F4 N = 19, n (%)	<i>p</i>
Traitement palliatif	2(3)	0	
Traitement chirurgical	49 (65)	11(58)	0,55
Tumeur de la cavité orale			
sans mandibulectomie	5 (7)	1 (5)	
avec mandibulectomie non interruptrice	6 (8)	3 (16)	
avec mandibulectomie interruptrice	8 (11)	1 (5)	
Oropharyngectomie			
transorale	9 (12)	1 (5)	
par technique de « pull-through »	6 (8)	2 (11)	
par mandibulotomie	4 (5)	1(5)	
Pharyngo-laryngectomie totale	5(7)	0	
Laryngectomie totale	2(3)	0	
Laryngectomie partielle horizontale	2 (3)	1(5)	
Epiglottectomie laser	1 (1)	0	
Traitement dissocié (dissection cervicale seule)	1 (1)	1(5)	
Dissection cervicale			
Unilatérale	18 (24)	3 (16)	
Bilatérale	30 (40)	8 (42)	
Lambeau	34 (45)	8 (42)	
Local	2 (3)	1(5)	
Grand pectoral	7 (9)	1(5)	
Ante brachial radial	15 (20)	5(26)	
Latissimus dorsi	3(4)	0	
Fibula	5 (7)	1(5)	
Latissimus dorsi et fibula simultanés	2(3)	0	
Traitement radiologique	59 (79)	16 (84)	0,59
Radiothérapie seule	6 (8)	1(5)	
Radio-chimiothérapie concomitante	16 (21)	7 (37)	
Dont protocole de préservation laryngé	3 (4)	0	
Radiothérapie adjuvante	21 (28)	3(16)	
Radio-chimiothérapie adjuvante	16 (21)	5(26)	
Dose délivrée sur le site tumoral, moyenne (écart-type)	65 (10)	66,8(2,4)	
Dose délivrée sur la zone de drainage lympho-nodale, moyenne (écart-type)	52 (17)	56,3(16,9)	

Tableau 2 : Prise en charge thérapeutique réalisée chez 94 patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures.

Tableau 3 : Complications survenues selon le stade de fibrose hépatique

	F0/F1/F2	F3/F4	P*
Traitement chirurgical	N = 49, n (%)	N = 11, n (%)	
Survenue d'au moins une complication	16 (33)	2 (18)	0,48
Complications chirurgicales			
Infection du site opératoire	7 (14)	0	
superficielle	2 (4)	0	
Profonde	5 (10)	0	
Hémorragie	6 (12)	1 (9)	
Nécrose du lambeau	4 (8)	0	
Pharyngostome / orostome	3 (6)	0	
Complications médicales			
Pneumopathie	1 (2)	0	
Embolie pulmonaire	2 (4)	0	
Décompensation d'une cirrhose		0	
Décès	1(2)	1 (9)	
Traitement radiologique	N =59, n (%)	N = 16, n (%)	
Survenue d'au moins une complication	30 (51)	12 (75)	0,09
Complications directement associées à l'irradiation			
Radiodermite de grade supérieur ou égal à 3 **	7 (12)	6 (38)	
Radiomucite de grade supérieur ou égal à 3 **	24 (41)	10 (63)	
Complications médicales			
Pneumopathie	0	1 (6)	
Complication cardio-vasculaire	0	0	
Décompensation d'une cirrhose		0	
Décès	0	0	

* : Résultat du test exact de Fisher

** : Grade établi selon la classification « Common Terminology Criteria for Adverse Event » (CTCAE) version 4.03. [34]

Annexe

	F1	F2	F3	F4	Référence
En présence d'une intoxication alcoolique chronique	5,9	7,8	11	19,5	[19]
Syndrome dysmétabolique	5,9	6,65	9,8	17,5	[40]
VHB		7,2	8,1	11	[41]
VHC		7,6	9,5	14,6	[42]

Seuils d'élastométrie corrélés aux stades de fibrose hépatique selon la classification METAVIR (en kPa).

Références bibliographiques

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2014;62:95-108
2. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist* 2010;15:994–1001
3. Donnadieu J, Klopp-Dutote N, Biet-Hornstein A, Strunski V, Mortuaire G, Page C. Therapeutic Management of Pyriform Sinus Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156:498-503
4. Babin E, Heutte N, Grandazzi G, Prévost V, Robard L. Qualité de vie des patients et soins de support en cancérologie des VADS. *Bull Cancer* 2014;101:505-10
5. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer : a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010;11:781-9
6. Sethi S, Ali-Fehmi R, Franceschi S et al. Characteristics and survival of head and neck cancer by HPV status: a cancer registry-based study. *Int J Cancer* 2012;131:1179-86
7. Cuny F, Babin E, Lacau-Saint-Guily et al. French Society of ENT (SFORL) guidelines for care pathway organization in head and neck oncology (short version). Early management of head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132:205-8.
8. Institut national du cancer. Plan cancer 2014-2019[en ligne]. Réédition 2015. Disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>
9. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
10. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-8
11. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC et al. Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 2009;18:541–50

12. Beck F, Guignard R, Richard JB, Wilquin JL, Peretti-Watel P. Augmentation récente du tabagisme en France : principaux résultats du Baromètre santé, France,2010. Bull Epidémiol Hebd 2011;20-21:230-3.
13. Beck F, Richard JB. Épidémiologie de l'alcoolisation. EMC - Endocrinologie - Nutrition 2013;10:1–9
14. Saad MA, Kuo SZ, Rahimy E et al. Alcohol-dysregulated miR-30a and miR-934 in head and neck squamous cell carcinoma. Mol Cancer 2015;14:181
15. Sørensen T I, Orholm M, Bentsen KD, Høybye G, Eghøj K, Chrstoffersen P. Prospective Evaluation of Alcohol Abuse and Alcoholic Liver Injury in Men as Predictors of Development of Cirrhosis. Lancet 1984;2:241–4
16. Deleuran T, Vilstrup H, Becker U, Jepsen P. Epidemiology of Alcoholic Liver Disease in Denmark 2006-2011: A Population-Based Study. Alcohol Alcohol 2015;50:352-7.
17. Naveau S, Raynard B, Ratziu V et al. Biomarkers for the Prediction of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Alcoholic Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:167–74.
18. Calès P, Oberti F, Michalak S et al. A Novel Panel of Blood Markers to Assess the Degree of Liver Fibrosis. Hepatology 2005;42:1373–81
19. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B et al. Assessment of Asymptomatic Liver Fibrosis in Alcoholic Patients Using Fibroscan: Prospective Comparison with Seven Non-Invasive Laboratory Tests. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:1188–98.
20. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. J Hepatol 2001;34:730-9.
21. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. Lancet 2008;371: 838–851.
22. Poynard T, Mathurin P, Lai CL et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. J Hepatol 2003 ;38:257-65
23. World Health Organization : Revised Global burden of disease 2002 estimates [en ligne]. Disponible sur http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional_2002_revised/en/
24. Lin C S, Lin SY, Chang CC, Wang HH, Liao CC, Chen TL. Postoperative adverse outcomes after non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis. Br J Surg 2013;100: 1784-90.

25. Csikesz N G, Nguyen L N, Tseng JF, Shah SA. Nationwide volume and mortality after elective surgery in cirrhotic patients. *J Am Coll Surg* 2009;208:96-103
26. European Association for Study of Liver, and Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-Invasive Tests for Evaluation of Liver Disease Severity and Prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–64.
27. Mueller S, Seitz H K, Rausch V. Non-Invasive Diagnosis of Alcoholic Liver Disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:14626–41.
28. Mueller S, Sandrin L. Liver Stiffness: A Novel Parameter for the Diagnosis of Liver Disease. *Hepat Med* 2010;2:49–67
29. Boursier J, Konaté A, Gorea G et al. Reproducibility of Liver Stiffness Measurement by Ultrasonographic Elastometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1263–69
30. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G et al. Reproducibility of Transient Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Liver Disease. *Gut* 2007;56:968–73.
31. Reyes-Gibby CC, Anderson KO, Merriman KW, Todd KH, Shete SS, Hanna EY. Survival patterns in squamous cell carcinoma of the head and neck: pain as an independent prognostic factor for survival. *J Pain* 2014;15:1015-22.
32. Sutton R, Bann S, Brooks M, Sarin S. The Surgical Risk Scale as an improved tool for risk-adjusted analysis in comparative surgical audit. *Br J Surg* 2002;89:763-8.
33. National cancer institute : Division of cancer treatment & diagnosis. Common Terminology Criteria for Adverse Event v4.03 [en ligne]. Disponible sur https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
34. Brierley J.D, Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. New Jersey : Wiley-Blackwell, 2016, 272 pages
35. Kim JD, Firouzbakht A, Ruan JY et al. Urban and rural differences in outcomes of head and neck cancer. *Laryngoscope* 2018;128:852-8
36. Nouraei SA, Mace AD, Middleton SE et al. A stratified analysis of the perioperative outcome of 17623 patients undergoing major head and neck cancer surgery in England over 10 years: Towards an Informatics-based Outcomes Surveillance Framework. *Clin Otolaryngol* 2017;42:11-28.
37. Tighe DF, Thomas AJ, Sassoon I, Kinsman R, McGurk M. Developing a risk stratification tool for audit of outcome after surgery for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2017;39:1357-63

38. Sabbagh C, Chatelain D, Nguyen-Khac E, Rebibo L, Joly JP, Regimbeau JM. Management of colorectal cancer in patients with cirrhosis: A retrospective, case-matched study of short- and long-term outcomes. *Dig Liver Dis* 2016;48:429-34.
39. Regimbeau JM, Rebibo L, Dokmak S et al. The short- and long-term outcomes of pancreaticoduodenectomy for cancer in Child A patients are acceptable: a patient-control study from the Surgical French Association report for pancreatic surgery. *J Surg Oncol* 2015;111:776-83
40. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008;40:371-8.
41. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2009;29:242-7
42. Laurent Castera. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepato Int.* 2011; 5: 625–34.

Prévalence de la fibrose hépatique et de la cirrhose chez les patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

Objectif : Une consommation quotidienne d'alcool supérieure ou égale à 30 g/j est retrouvée chez 60 % des patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS). L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence de la fibrose hépatique et de la cirrhose lors du diagnostic initial de cancer des VADS. Les conséquences d'une fibrose hépatique sévère sur la survenue de complications post opératoires et après radiothérapie a également été analysée.

Matériel et méthodes : Cette étude prospective monocentrique a inclus les patients des services de chirurgie maxillo-faciale et d'oto-rhino-laryngologie pris en charge pour un premier carcinome épidermoïde des VADS. Ces patients ont bénéficié d'un bilan hépatologique comprenant une élastométrie hépatique, une échographie hépatique et un bilan biologique hépatique. Les complications survenues dans les 30 jours post opératoires ou dans le mois suivant la radiothérapie ont été recueillies.

Résultats : L'analyse a porté sur 94 patients : 19 patients présentaient une fibrose hépatique sévère (stade F3 ou F4 de la classification METAVIR), dont 8 au stade de cirrhose. Six patients étaient déjà suivis par un hépatologue. Toutes les cirrhoses étaient classées Child-Pugh A. Les patients présentant une fibrose hépatique sévère n'ont pas eu une prise en charge thérapeutique différente des patients sans fibrose hépatique significative. La fréquence de survenue des complications post opératoires et après radiothérapie n'est pas statistiquement différente dans les 2 groupes.

Conclusion : La prévalence de la cirrhose lors du diagnostic de cancer des VADS est de 9%. La présence d'une fibrose hépatique de stade 3 ou d'une cirrhose classée Child-Pugh A ne doit pas limiter la prise en charge thérapeutique.

Mots clés : Cirrhose – Cancer des voies aéro digestives supérieures – élastométrie – complications

Objective : Sixty percent of patient with an head and neck squamous cell carcinoma declare at least 30 grams for average daily alcohol consumption. The aim of this study was to evaluate liver fibrosis and cirrhosis prevalence in head and neck squamous cell carcinoma initial diagnosis. Relation between advanced liver fibrosis and outcomes has been analysed.

Methods : This prospective monocentrique study included patients from oral and maxillofacial surgery department and from head and neck surgery department, with a diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma. Evaluation of liver fibrosis was achieved with transient elastography, hepatic ultrasonography and hepatic biochemical markers. Perioperative outcomes and radiotherapy complications were recorded.

Results : This study included 94 patients : there were 19 patients with an advanced liver fibrosis (stage F3 or F4 from METAVIR's classification) whose 8 presenting a cirrhosis. Six patients were already followed by an hepatologist. All cirrhosis were classified A in Child-Pugh's classification. There were no therapeutic care difference between patients presenting an advanced liver fibrosis and those who did not. Complication risk was not statistically different from both groups.

Conclusion : Cirrhosis prevalence during head and neck squamous cell carcinoma was 9 %. Therapeutic care may not be restricted from a stage 3 liver fibrosis or an A Child-Pugh's classification cirrhosis.

Key-words : Cirrhosis – head and neck squamous cell carcinoma – transient elastography - complication