



HAL
open science

Influence des facteurs socio-économiques sur le pronostic des cancers de la tête et du cou localement avancés traités par radiochimiothérapie

Aline da Silva Cortinheiro

► To cite this version:

Aline da Silva Cortinheiro. Influence des facteurs socio-économiques sur le pronostic des cancers de la tête et du cou localement avancés traités par radiochimiothérapie. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02084522

HAL Id: dumas-02084522

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02084522>

Submitted on 29 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Thèse pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'Etat)
Spécialité Oncologie Médicale

**INFLUENCE des FACTEURS SOCIO-ECONOMIQUES
sur le PRONOSTIC des CANCERS de la TETE et du
COU LOCALEMENT AVANCES TRAITES par
RADIOCHIMIOThERAPIE**

Présentée et soutenue publiquement le 14 septembre 2018 par

Aline DA SILVA CORTINHEIRO

Président du Jury : **Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**

Membres du Jury : **Monsieur le Professeur Bernard DEVAUCHELLE**
Monsieur le Professeur Claude KRZISCH
Monsieur le Professeur Cyril PAGE
Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE
Madame le Docteur Bénédicte LAPÔTRE-LEDOUX

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du service d'Oncologie médicale

CHU d'AMIENS

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et d'avoir accepté de diriger ce travail.

Merci pour vos leçons, il y en a eu tellement, et pas seulement d'oncologie : d'orthographe et de grammaire, de diplomatie, et de vie. Merci pour ces fous rires parfois inadaptés et ces décisions malgré mon désaccord qui ont toujours bénéficié au patient. Vous m'avez accordé votre entière confiance durant toutes ces années, parfois au prix de durs labeurs mais qui ont contribué à l'oncologue et la personne que je suis aujourd'hui. Si j'ai bien appris, en ce jour et pour toujours, la formulation que j'emploierai sera Cher Maître.

Monsieur le Professeur Bernard DEVAUCHELLE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Responsable du service de chirurgie maxillo-faciale

Pôle des 5 Sens

CHU d'AMIENS

Docteur Honoris Causa de l'Université de Louvain Belgique

Chevalier dans l'ordre de la Légion d'Honneur

Commandeur dans l'Ordre des Palmes Académiques

Officier dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur

Vous me faites l'honneur et le plaisir de juger ce travail. Vos enseignements et vos exposés nous inspirent et nous poussent vers l'excellence que vous avez acquise.

Vous trouverez ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect le plus profond.

Monsieur le Professeur Claude KRZISCH
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Service d'Oncologie-Radiothérapie
CHU d'AMIENS

Vous me faites l'honneur et le plaisir de juger ce travail. Merci pour ces révisions culturelles, ces discussions éthiques et sociétales, ces conseils autant professionnels que bienveillants. Vos connaissances et votre enseignement ne semblent limités que par le temps qu'on nous accorde à vos côtés.

Vous trouverez ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect le plus profond.

Monsieur le Professeur Cyril PAGE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale

CHU d'AMIENS

Vous me faites l'honneur et le plaisir de juger ce travail. Nous n'avons eu que peu d'occasions de travailler ensemble, peut-être que l'avenir y remédiera.

Vous trouverez ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect le plus profond.

Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE

Praticien Hospitalier

Chef de service d'Oncologie-Radiothérapie

CHU Sud AMIENS

Vous me faites l'honneur et le plaisir de juger ce travail. Merci pour votre temps malgré nos trop souvent grandes difficultés à suivre votre cadence et vos capacités de travail.

Vous trouverez ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect le plus profond.

Madame le Docteur Bénédicte LAPÔTRE-LEDOUX

Praticien hospitalier

Service de Santé Publique – Registre du Cancer de la Somme

CHU Amiens Picardie Site Nord

Vous me faites l'honneur et le plaisir de juger ce travail et surtout de féminiser ce jury.

Merci pour votre gentillesse, votre accueil, votre disponibilité. Vos précieux conseils ont permis l'aboutissement de ce travail qui aurait bien perdu de sa pertinence sans votre aide.

Vous trouverez ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect le plus profond.

REMERCIEMENTS

A **mon oncle Carlos**, sans qui ce travail n'aurait pas eu de sens. Jamais je n'oublierai ta force et ta détermination dans ta lutte. J'espère que tu as trouvé la paix et la sérénité que tu recherchais.

A **mes Parents**, qui se demanderont toujours d'où m'est venue cette obstination. Si moi-même je l'ignore, je peux au moins vous expliquer comment j'y suis parvenue. Vous m'avez appris la valeur du travail, vous m'avez enseigné qu'il ne peut qu'être bien fait ou ne doit pas être fait, vous m'avez donné le courage et la persévérance. Merci pour votre amour et votre soutien, inconditionnels.

A **mon Parrain**, qui y a toujours cru plus que moi et avant moi. Merci pour tes encouragements, ta disponibilité et ton ingéniosité pour me sortir de mes galères. A **Sylvie** pour tes leçons de vie implacables et ton sang-froid à toute épreuve, à mes cousins **Louis et Baptiste** pour ces dimanches après-midi Dreamworks et ces discussions de geek dont on cherche encore le sens et la fin.

A **Mony**, merci pour ta générosité illimitée, ton cœur de diamant, ta bienveillance et ton soutien pendant ce semestre difficile. Tu me manques déjà tellement à Paris et tu t'envoles pour le bout du monde. J'espère que tu y trouveras l'équilibre que l'on cherche depuis si longtemps. Reviens nous vite.

A **Diana**, véritable machine de guerre organisationnelle, toujours solide dans la tempête, tu m'as invité dans ta vie, construit ta famille pendant cet internat. J'espère te montrer la mienne à mon tour quand le temps viendra.

A **Fouzia**, tu m'as invité dans tes voyages, tu m'as poussé à prendre le temps qui paraissait toujours me manquer et fait naître une passion qui restera à tout jamais. Je ne peux que souhaiter que tu suives tes propres enseignements. Promettons de nous rappeler que nous sommes la seule barrière à la réalisation de nos rêves.

A **Soumaya**, pour le réconfort que tu nous as toujours apporté dans ton foyer sans jamais rien demandé en retour.

A **Hélène**, pour ces soirées de découverte Arte qui nous ont fait passer par des émotions extrêmes.

A **Sarah**, pour ta douceur et tes conseils toujours avisés.

A toutes les **infirmières et aides-soignantes** que j'ai eu la chance de connaître (en particulier d'oncologie médicale bien sûr !). Merci pour votre bienveillance, vos compétences, votre force et votre intuition. Merci de m'avoir guidé dès mon premier jour d'apprenti docteur et de continuer à me soutenir et me conseiller au quotidien. Vous êtes l'essence même de nos soins, les murs porteurs du système hospitalier, le visage humain de la médecine. En ces temps difficiles, j'espère vous trouver toujours à mes côtés.

A mes co-internes des autres spécialités qui m'ont accompagné (ça veut dire supporté) durant ces nombreux semestres :

- à **Audrey**, première et à jamais gravée dans mon cœur pour ton soutien durant ce premier semestre mouvementé,
- à **Mathilde** pour ton humour qui nous a été bien nécessaire,
- à **Hacène** pour ton cœur en or et ta philosophie, **Xavier** pour ta rigueur cachant bien ta générosité, à **Alexis** pour... je cherche encore ...
- à **Arthur** preuve vivante qu'un chirurgien peut être clinicien,
- à **Ophélie** grâce à laquelle j'ai survécu à la réanimation,
- à **Marine et Côme** pour m'être fait sentir à ma place dans un centre qui n'était pas le mien,
- à **Marion et Mickaël** pour ces discussions plus sportives que de radiothérapie, merci pour vos travaux qui ont permis de concrétiser le mien,
- à **William**, bourreau de travail sans lequel ces projets auraient bien eu du mal à se concrétiser

A **Chacha** pour ton efficacité qui m'inspire encore, tes rêves de voyages contagieux, ta liberté et ton indépendance qui m'ont poussé à suivre ton exemple. A **Mathieu** pour ces chansons entêtantes parfois insupportables, ces soirées délirantes et ces fous rires. Vous m'avez donné ce qui fut mon plus beau semestre.

A **Reda**, vous me faites l'honneur de me passer l'écharpe qui me rendra Docteur, mais vous l'avez fait bien avant ça. Merci pour vos conseils et votre confiance, votre responsabilisation dès nos plus jeunes semestres. Cette année à vos côtés a formaté le médecin que je suis aujourd'hui et je vous en remercie.

A **Emeline, Pauline, Mélissa**, vous avez eu la patience de me garder dans vos vies malgré les mois voire les années d'absence. Merci pour votre patience. J'espère pouvoir toujours vous retrouver près de moi.

A mes colocs d'amour, **Constance et Chloé**. A ces soirées à regarder des films ou séries avec une passion folle, à hurler des chansons de rap parfois un peu trop violentes, à finir les phrases de l'autre dans la citation d'un film qu'on devrait avoir honte de connaître par cœur. A ces moments de simplicité et de complicité où on se confie ces petites choses de la vie qui ont tellement marqué notre passé, à la douceur d'un bon petit plat préparé de toute main alors qu'on a encore fini trop tard, à nos projets d'avenir qui semblent un peu plus réalisables maintenant. Finalement, tous ces moments passés ensemble, n'est-ce pas là notre rêve et but à tous, vivre dans une belle et heureuse famille ?

Bon, je pense n'avoir oublié personne. Hummmm... Réfléchissons... Allez, j'arrête de te torturer, je ne te fais plus patienter ! **Aurélie**, que te dire puisque tu connais déjà tout ce que je pense de toi et ce que je pense tout court. Tu es la seule personne à qui mon cœur accepte de s'ouvrir. Tu sais à quel moment parler ou se taire pour m'aider à dompter ces démons intérieurs. Tu es la sœur que le monde ne m'a pas donné, à ce titre tu es et tu resteras l'une des choses les plus précieuses de cette Terre. Peu importe les kilomètres qui nous sépareront, le lien qu'on a créé n'aura pas de fin.

A la vie, qui m'a donné chacun d'entre vous. Qu'elle vous protège et vous épargne, qu'elle soit longue et heureuse.

La lutte contre la pauvreté n'est pas un acte de charité. C'est un acte de justice. C'est la protection des droits fondamentaux de l'homme, de son droit à la dignité et à une vie décente.

Nelson Mandela

(1918-2013)

RESUME

INTRODUCTION : Les facteurs socio-économiques de défavorisation sont associés à une incidence accrue des cancers de la tête et du cou. Notre objectif était de savoir si les facteurs socio-économiques individuels et écologiques influencent la survie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé devant être traités par une modalité de prise en charge lourde qu'est la radio-chimiothérapie.

MATERIEL ET METHODES : Les données socio-démographiques, cliniques et l'EDI (European Deprivation Index) ont été étudié dans une cohorte de patients traités au CHU d'Amiens par radio-chimiothérapie adjuvante ou exclusive. L'EDI est un indice écologique de défavorisation construit à partir de l'identification des besoins fondamentaux des personnes et leur analyse au sein d'unités géographiques nommées IRIS (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique).

RESULTATS : La cohorte a inclus 139 patients traités d'octobre 2012 à décembre 2015. La moyenne d'âge était de 60 ans. La survie globale était de 37.1 mois. L'analyse de l'EDI a pu être menée chez 121 patients. Les patients affiliés à la CMU (Couverture Maladie Universelle) avaient un pronostic significativement inférieur par rapport aux patients rattachés à la sécurité sociale ($p = 0.022$). Il y avait une tendance favorable chez les patients actifs ($p = 0.13$), vivant en couple ($p = 0.29$) et de sexe féminin ($p = 0.19$) mais ces résultats étaient non significatifs par manque de puissance. Le niveau d'éducation ne semblait pas influencer le pronostic ($p = 0.9$). Paradoxalement, la survie semblait meilleure chez les patients appartenant au groupe EDI 5 considéré comme le plus défavorisé ($p = 0.12$). Ce résultat « paradoxal » est en parti expliqué par un fort déséquilibre des effectifs au sein des groupes EDI. L'EDI n'avait pas d'influence sur les modalités de prise en charge ou de tolérance des traitements.

CONCLUSION : Etre sous le régime de la CMU est un facteur pronostic défavorable. Il faudra analyser précisément cette sous-population pour remédier aux facteurs qui péjorent le pronostic. Les autres facteurs démographiques (activité professionnelle, sexe, EDI) n'ont pas d'impact majeur sur le pronostic. L'efficacité de la prise en charge semble souffrir au moins en partie de la défavorisation socio-économique, même si cet impact paraît limité par l'organisation du système de soins français.

MOTS CLES : cancer de la tête et du cou, statut socio-économique, European Deprivation Index, radio-chimiothérapie

ABSTRACT

BACKGROUND : Socio-economic inequalities are associated with head and neck cancers incidence. Our purpose was to determine whether individual and ecological socio-economic factors influence the survival of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated by radio-chemotherapy, a burdensome treatment.

MATERIAL AND METHODS : Sociodemographic and clinical data and the European Deprivation Index (EDI) were studied in a cohort of patients treated by adjuvant or exclusive radiochemotherapy at University Hospital of Amiens. EDI is an ecological index of deprivation built from the identification of people's basic needs and their analysis within geographic units called IRIS (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique).

RESULTS : The cohort included 139 patients from October 2012 to December 2015. Median age was 60 years old. Overall survival was 37.1 months. EDI analysis could be performed in 121 patients. Patients with CMU (Couverture Maladie Universelle) had a significantly lower prognosis compared to patients on french social security system ($p = 0.022$). There was a favorable trend among active workers ($p = 0.13$), patients in couple ($p = 0.29$) and women ($p = 0.19$), but these results were not significant for lack of statistical power. The level of education did not seem to influence the prognosis ($p = 0.9$). Paradoxically, survival seemed better in patients belonging to the EDI 5 group, which is considered to be the most disadvantaged group ($p = 0.12$). This "paradoxical" result is partly explained by a significant imbalance in the number of patients within each EDI group. EDI had no influence on treatment modalities or treatment tolerance.

CONCLUSION : Being register at CMU is an unfavorable prognostic factor. This subpopulation will need to be carefully analyzed to improve factors that affect the prognosis. Other demographic factors (employment status, sex, EDI) have no major impact on prognosis. The effectiveness of care seems to suffer partially from socio-economic deprivation, even if this impact is limited by the organization of the French health care system

KEYWORDS : head and neck cancer, socio-economic status, European Deprivation Index, radio-chemotherapy

SOMMAIRE

RESUME	12
ABSTRACT	13
LISTE DES ABREVIATIONS	16
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	17
LISTE DES ANNEXES	18
I. INTRODUCTION	19
1. LES CANCERS DE LA TETE ET DU COU	
1.1 Epidémiologie	
1.1.1 Incidence	
1.1.2. Mortalité	
1.2 Anatomopathologie	
1.3 Facteurs de risque des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	
1.1.2 Consommation alcool et tabac	
1.1.3 Virus HPV (Human Papillomavirus)	
1.1.4 Principes de prise en charge	
2. FACTEURS SOCIO-ECONOMIQUES	
2.1 Cancer de la tête et du cou et facteur socio-économique	
2.2 L'EDI (European Index of Defavorisation)	
3. OBJECTIFS DE L'ETUDE	
3.1 Objectif principal	
3.2 Objectifs secondaires	
II. MATERIEL ET METHODES	27
1. POPULATION DE L'ETUDE	
2. INDICATEURS	
2.1 Données socio-démographiques	
2.2 Données cliniques	
3. ANALYSE STATISTIQUE	
4. AUTORISATION ETHIQUE	
III. RESULTATS	30
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION	
1.1 Caractéristiques patients	
1.2 Caractéristiques tumorales	
2. MODALITES DE PRISE EN CHARGE	
3. TOLERANCE DES TRAITEMENTS	

4. SURVIE GLOBALE ET INFLUENCE DES FACTEURS SOCIO-ECONOMIQUES

4.1 Facteurs sociaux

4.2 Facteurs personnels

IV. DISCUSSION	42
V. CONCLUSION	47
BIBLIOGRAPHIE	48
ANNEXES	51

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU : 5-Fluoro-Uracile

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CIM 10 : Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} révision

CMU : Couverture Maladie Universelle

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

EDI : European Deprivation Index

FRANCIM : France Cancer Incidence et Mortalité

HPV : Human Papillomavirus

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMRT : Radiothérapie par Modulation d'Intensité

INCa : Institut National du Cancer

INHANCE : International Head And Neck Cancer Epidemiology

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRIS : Ilots Regroupés pour l'Information Statistique

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures

WHO : World Health Organization

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers Lèvre, Bouche, Pharynx à l'échelle départementale (2008-2010)

Figure 2 : Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale du cancer du larynx à l'échelle régionale (2008-2010), chez l'homme

Figure 3 : Effet combiné de l'alcool et du tabac sur le risque relatif estimé de cancer du larynx (Tuyns, 1988)

Figure 4 : Risque relatif de cancer dans la catégorie la plus défavorisée par rapport à la catégorie la plus favorisée dans les registres du réseau FRANCIM entre 2006 et 2009 – Hommes

Figure 5 : Risque relatif de cancer dans la catégorie la plus défavorisée par rapport à la catégorie la plus favorisée dans les registres du réseau FRANCIM entre 2006 et 2009 – Femmes

Figure 6 : Diagramme de flux des patients

Figure 7 : Survie globale selon la couverture sociale

Figure 8 : Survie globale selon l'activité professionnelle

Figure 9 : Survie globale selon le niveau d'étude

Figure 10 : Survie globale selon la catégorie de l'EDI

Figure 11 : Survie globale selon la situation familiale

Figure 12 : Survie globale selon le sexe

Tableau 1 : Caractéristiques des patients stratifiés selon l'index de défavorisation

Tableau 2 : Caractéristiques tumorales stratifiées selon l'index de défavorisation des patients

Tableau 3 : Caractéristiques de prise en charge et d'évolutivité tumorale stratifiées selon l'index de défavorisation des patients

Tableau 4 : Paramètres de tolérance des traitements stratifiés selon l'index de défavorisation des patients

Tableau 5 : Répartition des lieux de traitement des patients résidant dans la Somme traités pour un cancer de la tête et du cou entre 2013 et 2014

Tableau 6 : Répartition de la population de la Somme au sein des différents groupes d'EDI selon la localisation tumorale et en population totale (registre du cancer de la Somme), comparaison à la population des registres Français atteints d'un cancer de la tête et du cou, de la population générale française (ICARE) et des résultats de la cohorte d'étude

ANNEXES

Annexe 1 : Classification histologique de la WHO des tumeurs de l'hypopharynx, du larynx et de la trachée

Annexe 2 : Classification histologique de la WHO des tumeurs de l'oropharynx et de la cavité buccale

Annexe 3 : T et N catégories (clinique et anatomopathologique) pour les cancers de l'oropharynx associés à l'HPV (p16 positive), 8^{ème} édition UICC 2017

Annexe 4 : T et N catégories pour les cancers de l'oropharynx non-associés à l'HPV (p16 négatif), 8^{ème} édition UICC 2017

Annexe 5 : T catégorie pour les cancers de la cavité buccale, 8^{ème} édition UICC 2017

Annexe 6 : N catégorie pour les cancers de la tête et du cou, 8^{ème} édition UICC 2017

Annexe 7 : T catégorie des cancers de l'hypopharynx, 8^{ème} édition UICC 2017

Annexe 8 : T catégorie des cancers du larynx, 8^{ème} édition UICC 2017

Annexe 9 : Index de comorbidités de Charlson avec pondération sur l'âge

Annexe 10 : Comparaison des cartes régionales françaises d'incidence des cancers de la tête et du cou avec les cartes de prévalence de la consommation d'alcool et tabac et de chômage

INTRODUCTION

1. LES CANCERS DE LA TÊTE ET DU COU

1.1 Epidémiologie

1.1.1 Incidence

Les cancers de la tête et du cou sont au 5^{ème} rang des cancers en incidence en France avec 14 706 nouveaux cas en 2016 selon les données de l'INCa [1] et au 6^{ème} rang en terme de mortalité avec 4 162 décès la même année.

D'un point de vue mondial, ils sont classés au 7^{ème} rang en incidence ainsi qu'en mortalité avec 686 328 nouveaux cas et 372 665 décès en 2012 d'après la WHO [2].

Les données FRANCIM [3] renseignent au niveau régional sur l'incidence standardisée mondiale entre 2009 et 2013 : la Somme se présente en deuxième position derrière la métropole Lilloise.

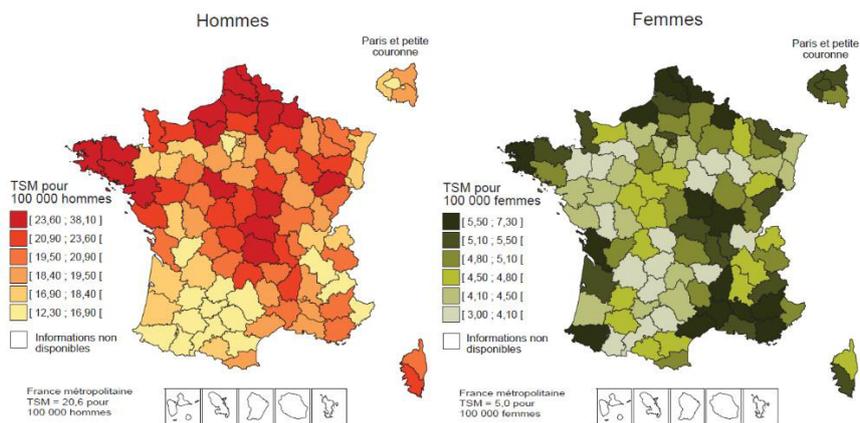


Figure 1 : Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers Lèvre, Bouche, Pharynx à l'échelle départementale (2008-2010) [1]

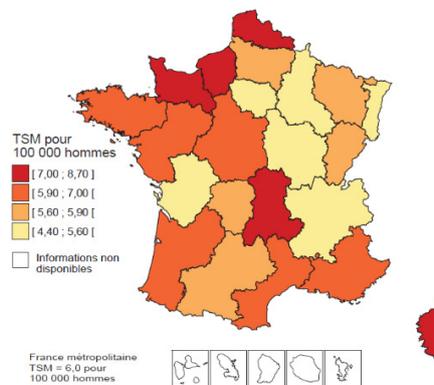


Figure 2 : Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale du cancer du larynx à l'échelle régionale (2008-2010), chez l'homme [1]

En diminution globale chez l'homme, l'incidence augmente chez la femme de 1,1 % par an en moyenne entre 2005 et 2012 pour la localisation lèvre-bouche-pharynx et de 0,5 % pour la localisation laryngée [1]. Avec les cancers primitifs pulmonaires, ce sont les seules localisations où l'incidence augmente en France chez la femme et non chez l'homme.

1.1.2. Mortalité

Si la mortalité décroît dans les 2 sexes, le pronostic reste réservé avec une survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans tous stades confondus des cancers lèvre-bouche-pharynx de 2005 à 2010 de 37 % (34 % chez l'homme et 49 % chez la femme) et de 56 % (56 % chez l'homme et 59 % chez la femme) pour la localisation laryngée [1].

1.2 Anatomopathologie

Dans plus de 90 % des cas, l'histologie est un carcinome épidermoïde [4] et la localisation est buccale, oropharyngée, hypopharyngée ou laryngée (**annexe 1 et 2**).

Par ordre de fréquence, suivent les adénocarcinomes principalement dans leur localisation éthmoïdale, glandulaires salivaires et fosses nasales. L'exposition professionnelle aux poussières de bois et de cuir est le principal facteur de risque des adénocarcinomes de l'éthmoïde.

Le carcinome indifférencié du nasopharynx est secondaire à l'infection virale par le virus Epstein Bar et est plus fréquent dans la population méditerranéenne et en Asie du Sud-Est.

Ces 2 derniers types histologiques représentent chacun moins de 1% de l'ensemble des cancers de la tête et du cou en France.

1.3 Facteurs de risque des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

1.3.1 Consommation alcool et tabac

Le rôle de la consommation couplée alcool-tabagique sur le risque de cancer des VADS (Voies Aéro-digestives Supérieures) est validé depuis de nombreuses années avec de surcroît une action synergique [5] prouvée par l'augmentation importante du risque relatif sur un modèle multiplicatif (**Figure 3**).

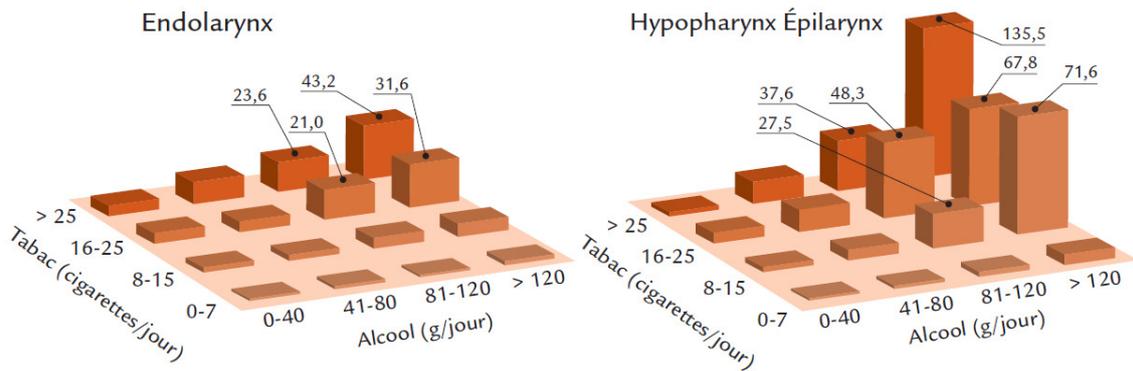


Figure 3 : Effet combiné de l'alcool et du tabac sur le risque relatif estimé de cancer du larynx (Tuyns, 1988)

1.3.2 Virus HPV (Human Papillomavirus)

Les papillomavirus, virus à tropisme épithélial, dans leurs sous-types dits oncogènes ou à haut risques (HPV 16 dans 90-95%), jouent un rôle significatif et croissant dans la survenue des tumeurs des VADS, en particulier dans la localisation oro-pharyngée [6].

Leur caractérisation se fait par la présence de la protéine p16, inhibiteur kinase cycline dépendante, dont la surexpression est liée à la transformation oncogène cellulaire par les virus HPV de haut risque.

Les résultats de prévalence restent conflictuels dus à une hétérogénéité dans les effectifs et les localisations étudiées ainsi que dans les techniques de détection utilisées [7]. Elle est estimée entre 20 et 30%.

Ces cancers surviennent chez une population plus jeune, avec une consommation alcoolo-tabagique moindre, voire nulle et ont un meilleur pronostic [8]. Cette entité est maintenant individualisée des carcinomes épidermoïdes p16 négatif dans la 8^{ème} édition de la classification TNM UICC permettant une estimation plus précise de la survie de ces patients (**annexes 3 et 4**). Par exemple, un patient présentant une localisation de 2 cm de l'amygdale p16+ avec 2 ganglions positifs homolatéraux serait stade IV dans la précédente classification mais est maintenant classée en stade I dans l'actuelle.

1.3.3 Principes de prise en charge

La prise en charge des cancers de la tête et du cou est complexe. La pluridisciplinarité et la coordination des soins et des équipes sont primordiales.

Les soins de support doivent avoir une place importante avec en premier lieu, le support nutritionnel, mais aussi la remise en état bucco-dentaire, la gestion de la douleur, l'aide au sevrage, le soutien psychologique et les aides sociales.

Pour les stades précoces I et II, la chirurgie conservatrice ou la radiothérapie amènent un contrôle local équivalent. Ces résultats sont basés sur des études rétrospectives, il n'existe pas d'études randomisées de référence. Les techniques de radiothérapie modernes type IMRT (radiothérapie par modulation d'intensité) doivent être utilisées dans un but d'efficacité mais aussi de préservation de la fonction.

Pour les stades localement avancés, une chirurgie d'exérèse suivie d'une reconstruction puis d'une radiothérapie post-opératoire doit être proposée. Les patients présentant des facteurs de risque de récurrence (résection R1, rupture capsulaire) doivent bénéficier d'une radio-chimiothérapie post-opératoire à base de sels de platine.

En cas de mauvais pronostic local ou de risque d'atteinte fonctionnelle majeure, une chirurgie mutilante n'est pas justifiée et la radio-chimiothérapie doit être préférée [9].

Le pronostic est lié à la précocité du diagnostic. Cependant plus de la moitié des patients sont diagnostiqués à un stade tardif III et IV (73,6% dans une étude rétrospective menée de 2008 à 2010 sur la base de données des registres de cancer français [10]).

Enfin, il existe souvent un contexte addictif et une précarité sociale fréquente dans cette population qui peuvent entraver la bonne réalisation des soins lourds et contraignants.

2. FACTEURS SOCIO-ECONOMIQUES

2.1 Cancer de la tête et du cou et facteur socio-économique

Charles Singer en 1911 a constaté pour la première fois une augmentation d'incidence de cette pathologie chez les hommes et les personnes au faible niveau socio-économique parmi 500 cas de cancers pharyngés et de la cavité buccale [11]. En 2015, Conway et son équipe ont réalisé une méta-analyse exploitant les données de l'INHANCE consortium, une base de données épidémiologique internationale consacrée aux cancers de la tête et du cou. L'influence du niveau d'éducation et du revenu mensuel sur le risque de cancer de la tête et du cou a été analysé. Trente et une études ont été recensées et 23 964 patients inclus. Le faible

niveau d'éducation et les faibles revenus étaient associés à une augmentation significative du risque de cancer de la tête et du cou (Odds Ratio respectivement de 2.5 et 2.44). Cependant 31% de ce risque n'était pas expliqué après ajustement sur le principal facteur de risque qu'est la consommation alcoolo-tabagique [12].

Des disparités dans les conditions de prise en charge ou d'accès aux soins selon le niveau socio-économique ont été mises en évidence [13]. En France, il existe un gradient d'incidence statistiquement significatif et croissant de cette pathologie avec la défavorisation sociale. La part des cas de cancers attribuables à la défavorisation sociale est estimée à 30.1% pour les cancers laryngés et 26.6% pour la localisation lèvre-bouche-pharynx chez l'homme et 22.7% chez la femme [14]. Il s'agit de la localisation tumorale pour laquelle le facteur socio-économique a le plus d'influence sur l'incidence (**Figures 4 et 5**).

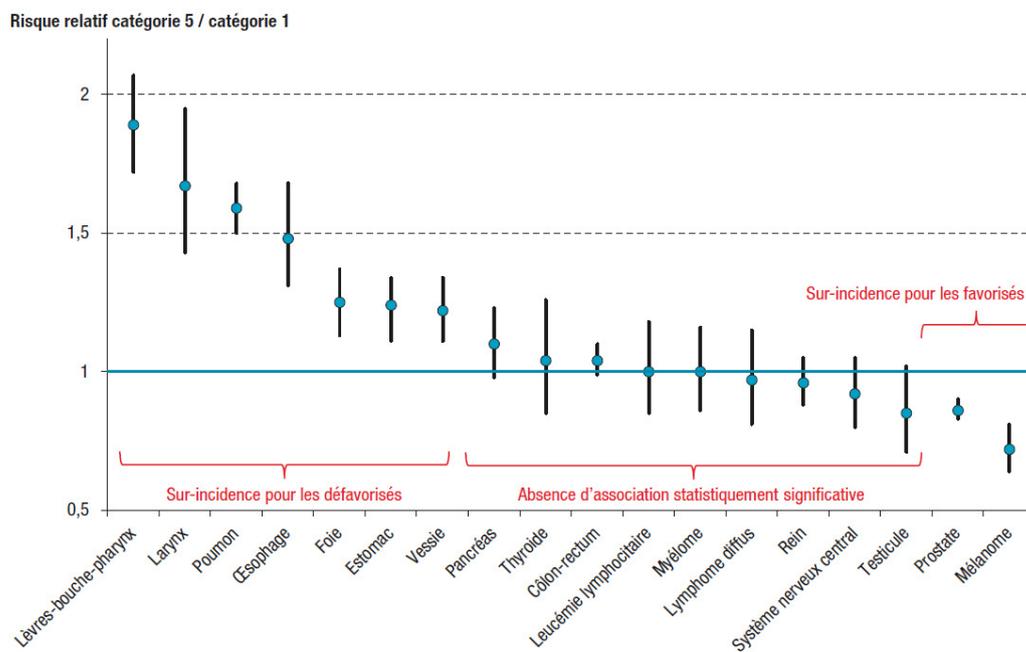


Figure 4 : Risque relatif de cancer dans la catégorie la plus défavorisée par rapport à la catégorie la plus favorisée dans les registres du réseau FRANCIM entre 2006 et 2009 – Hommes

Risque relatif catégorie 5 / catégorie 1

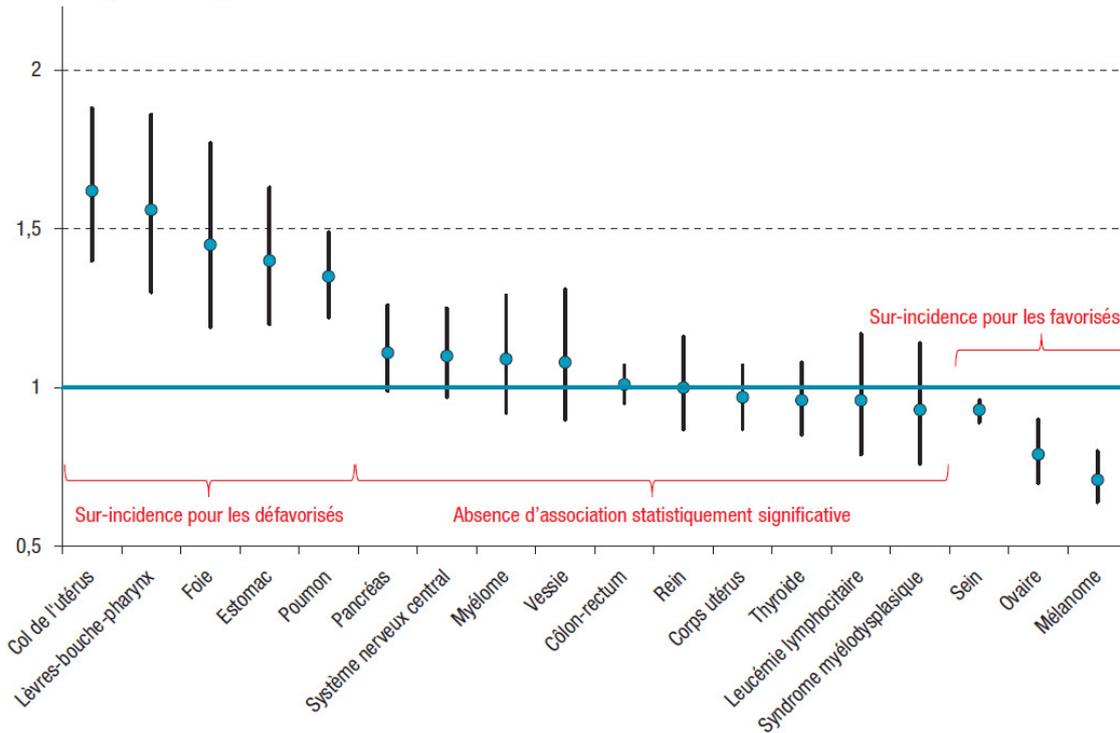


Figure 5 : Risque relatif de cancer dans la catégorie la plus défavorisée par rapport à la catégorie la plus favorisée dans les registres du réseau FRANCIM entre 2006 et 2009 – Femmes

Si le niveau socio-économique apparaît comme un facteur de risque des cancers de la tête et du cou, peu d'études se sont intéressées à l'influence de ce dernier sur le pronostic. Des études menées au Canada [15,16], en Floride [17], en Angleterre [18] et à Taïwan [19] montrent un lien entre la défavorisation et la mortalité. Le niveau de défavorisation était attribué selon l'adresse de résidence du patient, il s'agit d'une catégorisation écologique. Nous n'avons trouvé que 2 études qui se sont également intéressées aux données socio-économiques individuelles en plus des données écologiques, à savoir le revenu, le niveau d'éducation et la catégorie socio-professionnelle [20,21].

2.2 L'EDI (European Index of Defavorisation) [22]

La défavorisation est un « état de désavantage observable et démontrable relatif à la communauté locale ou plus largement à la société à laquelle appartient une personne, une famille ou un groupe ». Il s'agit d'un état multidimensionnel et subjectif qui a tenté d'être mesuré pour comparer les inégalités sociales entre les différentes régions et pays. Un index écologique de défavorisation européen a été construit et nommé EDI.

L'EDI repose sur le concept des besoins fondamentaux perçus ou des nécessités de la vie. Pour les identifier, l'étude EU-SILC (European Union – Statistics on Income and Living Conditions) a été menée en 2006. Un questionnaire standardisé a été réalisé sur un panel représentatif de ménages et d'individus (60 500 ménages et 130 000 individus de 16 ans et plus). La version française nommée SRCV (Statistiques sur Revenus et Conditions de Vie) a été réalisée sur 10 036 ménages et 19 253 individus de 16 ans et plus. Les besoins fondamentaux ont été définis comme les biens et services que moins de 50% des ménages ne possédaient pas ou n'utilisaient pas par manque de moyens financiers.

Cependant, le concept de défavorisation n'est pas seulement déterminé par le revenu. Si la pauvreté objective correspondait aux revenus faibles, la pauvreté subjective était appréciée par la « pauvreté perçue » et les « revenus jugés insuffisants ». Au total, 6 variables ont été identifiées comme associées à la pauvreté objective et subjective :

- « Faire face par ses propres moyens à une dépense nécessaire non prévue d'un montant de 800 euros »
- « Remplacer des meubles hors d'usage »
- « Payer une semaine de vacances annuelles loin du domicile »
- « Offrir des cadeaux à la famille/amis au moins une fois par an »
- « Posséder une voiture »
- « Posséder un micro-onde »

Une personne était considérée comme défavorisée si elle ne possédait ou ne pouvait réaliser au moins 3 besoins fondamentaux parmi les 6 sélectionnés. Cette mesure représentait le gold-standard pour la construction de l'EDI.

Dix variables présentes dans les données de recensement national français et donc identifiables à l'échelle de l'IRIS (îlots regroupés pour l'information statistique) ainsi que dans l'enquête SRCV furent sélectionnés. L'IRIS est la plus petite unité du territoire français métropolitain déterminée par l'INSEE.

L'indice écologique a été construit en pondérant chaque variable à des indices de régression. Le score du French-EDI pour l'unité géographique IRIS est calculé par cette formule :

$$\text{Score} = 0.11 \times \text{« surpeuplement »} + 0.34 \times \text{« pas d'accès au chauffage central ou électrique »} + 0.55 \times \text{« Non propriétaires »} + 0.47 \times \text{« chômage »} + 0.23 \times \text{« Nationalité étrangère »} + 0.52 \times \text{« pas d'accès à une voiture »} + 0.37 \times \text{« ouvriers non qualifiés-ouvriers agricoles »} + 0.45 \times \text{« ménages avec au moins 6 personnes »} + 0.19 \times \text{« faible niveau d'étude »} + 0.41 \times \text{« familles monoparentales »}$$

L'EDI correspondant est lui-même divisé en quintile pour l'exploitation statistique de cette donnée continue numérique spécifiquement déterminée pour la population française :

- quintile 1 « privilégié » : (-5.332; -1.323)
- quintile 2 « assez privilégié »: (-1.323; -0.649)
- quintile 3: « défavorisé » : (-0.649; -0.007)
- quintile 4: « assez défavorisé » : (-0.007; 0.948)
- quintile 5: « très défavorisé » : (0.948; 20.520).

3. OBJECTIFS DE L'ETUDE

3.3 Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était d'analyser l'influence des facteurs socio-économiques sur la survie d'une cohorte de patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé non métastatique au travers des données individuelles et des données écologiques grâce à l'EDI.

3.4 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient de dresser le profil médico-social des patients traités au CHU d'Amiens, d'identifier les différences de caractéristiques tumorales, de prise en charge, de tolérance des traitements selon le niveau de défavorisation afin d'adapter nos pratiques de soins aux particularités de cette population locale.

II. MATERIEL ET METHODES

1. POPULATION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, menée sur une population de patients pris en charge au CHU d'Amiens.

L'étude a inclus l'ensemble des patients majeurs traités par radio-chimiothérapie entre le 1^{er} octobre 2012 et le 31 décembre 2015 pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé de stade III et IV non métastatique. Cette cohorte a été choisie car les patients ont bénéficié d'un suivi complet par les équipes du CHU d'Amiens jusqu'à la date de point ou de décès.

Les patients ont été identifiés à partir du logiciel ARIA utilisé par le service de radiothérapie du CHU d'Amiens en sélectionnant les codes diagnostics suivants : CIM-10 C01-C06 pour les tumeurs de la cavité buccale, CIM-10 C09-C10 pour les tumeurs oropharyngées, CIM-10 C12-C14 pour les tumeurs hypopharyngées, CIM-10 C32 pour les tumeurs laryngées.

Les **critères d'inclusion** étaient les suivants :

- Age supérieur à 18 ans
- Histologie confirmée de carcinome épidermoïde de la tête et du cou traité par radio-chimiothérapie adjuvante ou exclusive

Les **patients étaient exclus** s'ils présentaient une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Présence de localisations secondaires d'emblée au diagnostic
- Antécédents de tumeur de la tête et du cou déjà traités
- Antécédents carcinologiques autres pouvant interférer sur la survie
- Carcinome naso-pharyngé, carcinome des sinus de la face ou des glandes salivaires
- Score OMS > 3 au diagnostic

2. INDICATEURS

2.1 Données socio-démographiques

Les données socio-démographiques ont été recueillies : âge au diagnostic, sexe, statut marital, catégorie socio-professionnelle, activité professionnelle, niveau de diplôme atteint, statut de couverture sociale et mutuelle.

Les adresses des patients ont permis de définir les **IRIS** de résidence. L'**EDI** français basé sur le recensement de l'année 2007 a permis d'attribuer un score de défavorisation social à chaque IRIS et donc à chaque patient. Ces données ont été fournies par le Registre du Cancer de la Somme.

2.2 Données cliniques

Ont été collectées les données sur les principales comorbidités pour calculer l'index de Charlson, l'IMC et la consommation alcool-tabagique.

Les **caractéristiques tumorales** suivantes ont été recueillies : localisation tumorale (cavité buccale, oropharynx, hypopharynx et larynx), le statut p16, le stade TNM selon la 7^{ème} édition UICC.

Les **modalités de traitement** ont été précisées : le type de chimiothérapie adjuvante, les modalités de la radiothérapie adjuvante (dose, fractionnement et modalité, conformationnelle ou IMRT), l'utilisation ou non d'une chimiothérapie néo-adjuvante ainsi que ses modalités (type et nombre de cures).

Les dates de diagnostic, de RCP et de début de traitement, le délai entre le premier symptôme et le diagnostic, le premier symptôme et la première consultation ont été relevées. Les centres ayant réalisé le diagnostic et ceux ayant réalisé la chirurgie ont été précisés.

Pour les patients opérés, les **facteurs pronostiques chirurgicaux** que sont la résection complète ou non, la rupture capsulaire et les engainements péri-nerveux ou péri-vasculaires ont été précisés.

La tolérance au traitement a été également évaluée par le recueil de l'indice OMS avant et après traitement, la variation de poids pendant le traitement et le grade de radio-dermite et radio-mucite en fin de traitement.

La **survie globale** a été calculée.

3. ANALYSE STATISTIQUE

Les données qualitatives ont été comparées par les tests exacts de Fisher.

Les données quantitatives ont été comparées par test t de Student et par le test de Mann-Whitney Wilcoxon en analyse de sensibilité (aucune discordance n'a été retrouvée).

Les analyses de survie ont été réalisées sur la cohorte totale par estimateur de Kaplan-Meier. Aucune analyse multivariée par modèle de Cox n'a pu être réalisées du fait du manque de données disponibles (faible effectif dans certains groupes et données manquantes). Les tests de différence de survie ont été réalisées par test du Log-Rank.

Les patients ont été censurés à la date de dernière nouvelle médicale (visite hospitalière ou chez le médecin traitant) ou lors du décès.

Les analyses ont été réalisées sur logiciel R et avec l'environnement R Studio.

Le risque de première espèce considéré était de 5%.

4. AUTORISATIONS

Notre étude a bénéficié d'un enregistrement auprès du CHU d'Amiens validant la déclaration auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des libertés) : **DRCI T183.**

III. RESULTATS

1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Trois-cent cinquante-trois patients ont été traités dans le service de radiothérapie du CHU d'Amiens pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou entre octobre 2012 et décembre 2015.

Quatre-vingt-dix-huit patients ont été traités par radiothérapie seule, adjuvante ou exclusive en raison de : âge, refus de traitement, comorbidités, stade I et II ne nécessitant pas d'association radio-chimiothérapie.

Soixante-huit patients présentaient des antécédents de tumeur de la tête et du cou déjà traités (chirurgie, radiothérapie adjuvante ou exclusive, radio-chimiothérapie adjuvante ou exclusive).

Les patients présentant les histologies suivantes ont été exclus (n = 24) : carcinome adénoïde kystique, carcinome indifférencié type naso-pharyngien, chondrosarcome, carcinome neuroendocrine, lymphome lymphocytaire, carcinome épidermoïde de la muqueuse jugale, tumeur des glandes salivaires.

Douze patients étaient métastatiques d'emblée.

Sept patients étaient OMS 4 au diagnostic

Trois patients ont progressé pendant la radio-chimiothérapie.

Une patiente originaire de la région de Marseille est restée dans la Somme uniquement pour le temps du traitement.

Une patiente a eu une récurrence d'un carcinome mammaire localisé.

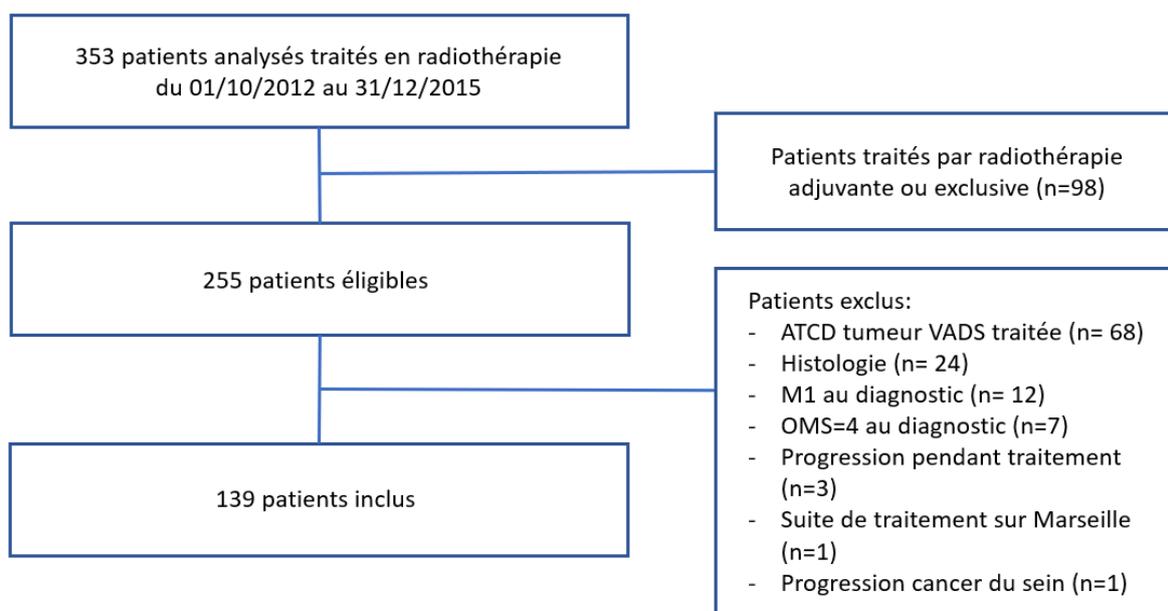


Figure 6 : Diagramme de flux des patients

Au total, 139 patients ont été inclus. Dix-huit patients étaient originaires d'un département autre que la Somme et leur EDI n'était pas accessible. Cent-vingt et un patients ont donc été retenus pour les analyses associées à l'EDI.

Afin de décrire le statut socio-économique de la population, il a été choisi de comparer leurs caractéristiques en les scindant en 2 groupes. Le premier correspondait aux 2 premiers quintiles des groupes EDI et était considéré comme favorisé. Le second présentait les résultats des quintiles 3, 4 et 5 et était considéré comme défavorisé.

1.1 Caractéristiques des patients

Le sex ratio était de 6,7 en faveur de la population masculine. La moyenne d'âge au diagnostic était de 60,0 ans.

Les données de l'EDI mettaient en évidence une répartition très déséquilibrée et croissante au sein des quintiles : 3.3% (n=4) dans le 1^{er} quintile, 7.4% (n=9) dans le quintile 2, 8.3 % (n=10) dans le quintile 3, 24% (n=29) dans le quintile 4, 57% (n=69) dans le quintile 5.

Variables quantitatives	TOTAL		EDI 1 + EDI 2		EDI 3 + EDI 4 + EDI 5	
	N	Moyenne	N	Moyenne	N	Moyenne
Age	139	60.0	13	62.2	108	60.2
Consommation tabagique en PA (chez fumeur)	127	37.4	11	46.2	92	39.5
Consommation journalière d'alcool en g/j (chez consommateurs)	70	62.6	4	32.5	56	64.9
IMC (kg/m²)	139	23.7	13	23.2	108	23.8
Variables qualitatives	Total		EDI 1 + EDI 2		EDI 3 + EDI 4 + EDI 5	
Marié ou en couple	93/136 (68.4%)		10/13 (76.9%)		71/107 (66.4%)	
Niveau étude :	N = 46		N = 4		N = 36	
- Primaire	35 (76.1%)		4 (100%)		26 (72.2%)	
- Secondaire et plus	11 (23.9%)		0		10 (27.8%)	
CSP :	N = 134		N = 12		N = 107	
- Artisans, cadres, professions intellectuelles et intermédiaires	6 (4.5%)		1 (8.3%)		4 (3.7%)	
- Employés	6 (4.5%)		1 (8.3%)		4 (3.7%)	
- Ouvriers	24 (17.9%)		2 (16.7%)		19 (17.8%)	
- Retraité	65 (48.5%)		6 (50%)		51 (47.7%)	
- Sans activité	33 (24.6%)		2 (16.7%)		29 (27.1%)	
CMU	14/139 (10.1%)		2/13 (15.4%)		10/108 (9.3%)	
Score de Charlson :	N = 139		N=13		N=108	
- 0	12 (8.6%)		3 (23.1%)		7 (6.5%)	
- 1-2	75 (54.0%)		6 (46.2%)		59 (54.6%)	
- ≥ 3	52 (37.4%)		4 (30.7%)		42 (38.9%)	
OMS ≥ 2 au diagnostic	25/132 (18.9%)		1/13 (7.7%)		24/108 (22.2%)	
Dénutrition au diagnostic	58/128 (45.3%)		4/13 (30.8%)		48/98 (49.0%)	
Tabagisme actif	117/127 (92.1%)		11/13 (84.6%)		92/98 (93.9%)	
Consommation OH active	70/105 (66.6%)		4/9 (44.4%)		56/82 (68.3%)	

Tableau 1 : Caractéristiques des patients stratifiés selon l'index de défavorisation

Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans les caractéristiques socio-économiques des patients, dans l'indice de comorbidités de Charlson, la consommation alcoolo-tabagique, l'état général ou nutritionnel.

La population était principalement issue du milieu ouvrier (46.7% en ajoutant les retraités ouvriers à la population active), avec un niveau d'étude primaire (74.5%) et vivait majoritairement en couple, marié ou en concubinage (68.4%).

Près de la moitié des patients étaient dénutris au diagnostic et 37.4% présentaient un score de comorbidité élevé. Près d'un cinquième des patients présentaient une altération de l'état général au diagnostic.

1.2 Caractéristiques tumorales

	TOTAL (N=139)	EDI 1 + EDI 2 (N=13)	EDI 3 + EDI 4 + EDI 5 (N=108)
Localisation :			
- Cavité orale	41 (29.5%)	7 (53.8%)	30 (27.8%)
- Oropharynx	44 (31.6%)	2 (15.4%)	34 (31.5%)
- Hypopharynx	41 (29.5%)	4 (30.8%)	34 (31.5%)
- Larynx	13 (9.4%)	0	10 (9.2%)
Stade :			
- III	31 (22.3%)	3 (23.1%)	24 (22.2%)
- IV	108 (77.7%)	10 (76.9%)	84 (77.8%)
P16+	13/58 (22.4%)	2/9 (22.2%)	11/43(25.6%)
2^{ème} localisation au diagnostic	11 (7.9%)	0	10 (9.3%)
2^{ème} localisation pendant le suivi	14 (10.1%)	2 (15.4%)	10 (9.3%)

Tableau 2 : Caractéristiques tumorales stratifiées selon l'index de défavorisation des patients

La répartition était équivalente entre les localisations buccale, oropharyngée et hypopharyngée. Moins de 10% des patients présentaient un cancer laryngé.

Plus de trois-quarts des patients présentaient un stade IV au diagnostic.

Le statut P16+ a été trouvé dans 22.4% des cas.

2. MODALITES DE PRISE EN CHARGE

Variables quantitatives	TOTAL		EDI 1 + EDI 2		EDI 3 + EDI 4 + EDI 5	
	N	Moyenne	N	Moyenne	N	Moyenne
Délai à la rechute (mois)	46	8.2	8	8.5	31	8.6
Variables qualitatives	TOTAL (N=139)		EDI 1 + EDI 2 (N=13)		EDI 3 + EDI 4 + EDI 5 (N=108)	
Rechute	46 (33.1%)		8 (61.5%)		31 (28.7%)	
Rechute métastatique	33 (23.7%)		6 (46.2%)		22 (20.4%)	
Centre de diagnostic :						
- CHU Amiens	70 (50.4%)		8 (61.5%)		56 (51.9%)	
- CH de la Somme	59 (42.4%)		3 (23.1%)		46 (42.6%)	
- ORL de ville	8 (5.8%)		2 (15.4%)		4 (3.7%)	
- CHU autre ou CLCC	2 (1.4%)		0		2 (1.8%)	
Centre de chirurgie :						
	N=48		N=6		N=40	
- CHU Amiens	41 (85.4%)		4(80%)		33 (82.5%)	
- CH de la Somme	6 (12.5%)		2 (20%)		6 (15%)	
- CHU autre ou CLCC	1 (2.1%)		0		1 (2.5%)	

Tableau 3 : Caractéristiques de prise en charge et d'évolutivité tumorale stratifiées selon l'index de défavorisation des patients

La moitié des patients ont été diagnostiqués hors du CHU d'Amiens.

Une chirurgie a été réalisée dans 34.5% des cas ; 85% de ces patients ont été opérés au CHU d'Amiens.

Une résection complète R0 était réalisée dans 63.2%, R1 dans 32.6% et R2 dans 4% des cas. Une ou plusieurs ruptures capsulaires ont été notées dans 73.5% des cas.

74.2% des cas opérés présentaient une invasion péri-vasculaire ou péri-nerveuse.

L'ensemble des patients étudiés a bénéficié d'une radiothérapie par une technique d'IMRT. La dose totale moyenne était de 68.2 Gy.

Les chimiothérapies concomitantes ont été :

- CISPLATINE (58.3%)
- CARBOPLATINE associé à du 5-FU (19.4%)
- CETUXIMAB (17.3%)
- CARBOPLATINE seul (3.6%)
- CARBOPLATINE-PACLITAXEL (1.4%)

Un changement de ligne de chimiothérapie en cours de radiothérapie a été nécessaire dans 11.5% des cas pour toxicité ou intolérance. Dans 93.7%, il s'agissait de CARBOPLATINE-5FU en cas d'intolérance au CISPLATINE.

Le temps moyen entre la date du diagnostic et la date du début des traitements était de 48.2 jours, le temps entre la RCP et le début des traitements était de 21 jours.

Les données concernant les délais entre la première consultation et le diagnostic étaient peu nombreuses et peu fiables, elles n'ont pu être interprétées.

Un tiers de la population a présenté une récurrence selon les données disponibles. Le délai moyen de la rechute était de 8.2 mois. 71.7% ont rechuté d'emblée sur le mode métastatique.

3. TOLERANCE DES TRAITEMENTS

Variables qualitatives	TOTAL	EDI 1 + EDI 2	EDI 3 + EDI 4 + EDI 5
Dénutrition pendant le traitement	105/128 (82%)	9/13 (69.2%)	82/98 (83.7%)
Recours à une nutrition entérale	79/139 (56.8%)	8/13 (61.5%)	58/108 (53.7%)
Gain OMS ≥ 2 points	25/122 (20.5%)	3/13 (23.1%)	16/93 (17.2%)
Riodermite ≥ 3	65/117 (55.6%)	4/11 (36.4%)	51/91 (56.0%)
Radiomucite ≥ 3	85/124 (68.5%)	6/12 (50%)	66/96 (68.8%)

Tableau 4 : Paramètres de tolérance des traitements stratifiés selon l'index de défavorisation des patients

Il n'a pas été noté de différence dans la tolérance des traitements selon le statut social. Concernant l'état nutritionnel, 82% des patients étaient dénutris pendant le traitement, 56.8% ont eu recours à une nutrition entérale.

Plus de 20% des patients ont présenté une altération marquée de l'état général après la radio-chimiothérapie. La majorité des patients présentaient un stade radio-dermite et/ou radiomucite de grade supérieur ou égal à 3 en fin de traitement.

4. INFLUENCE des FACTEURS SOCIO-ECONOMIQUES sur la SURVIE GLOBALE

La survie médiane de l'ensemble de la cohorte était de 37,1 mois.

4.1 Facteurs sociaux

Nous avons analysé la survie selon les critères de classification sociale.

Le premier critère a été l'influence de l'inscription à la CMU.

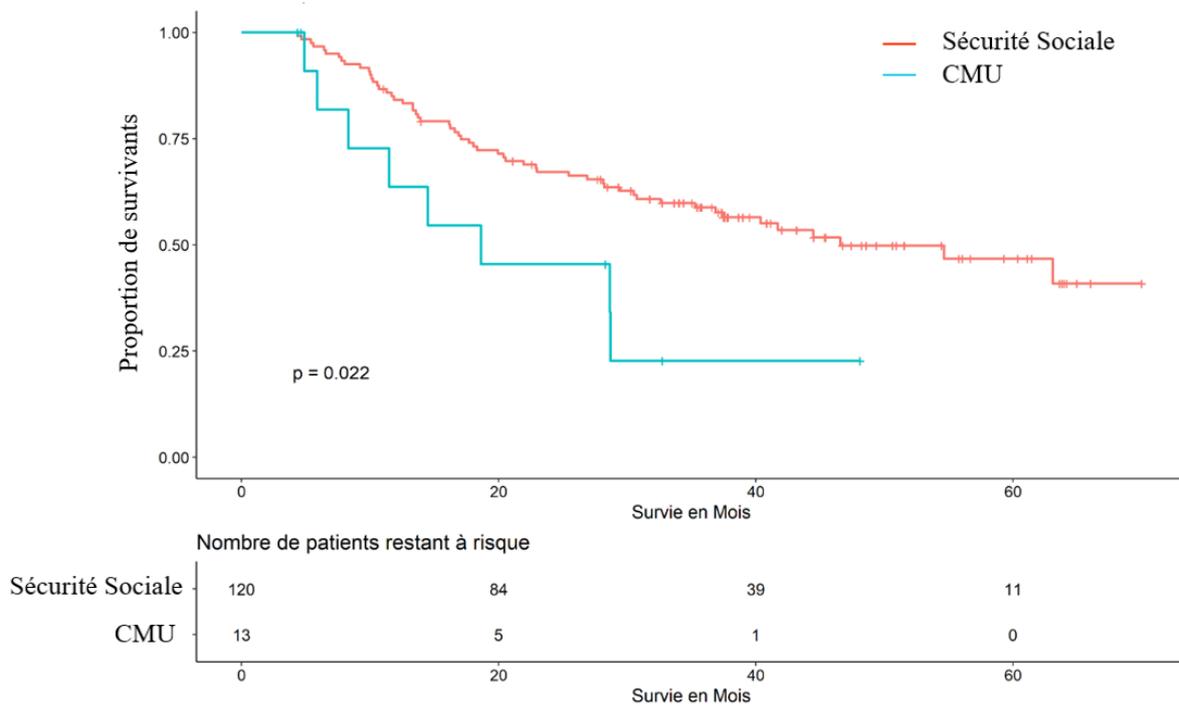


Figure 7 : Survie globale selon la couverture sociale

Les patients bénéficiant de la CMU présentaient un pronostic significativement plus sombre avec une survie globale de 18.6 mois chez les bénéficiaires de la CMU contre 46.6 mois pour les bénéficiaires de la sécurité sociale ($p=0.022$), soit une différence de 28 mois (**Figure 7**).

Le second critère était l'étude de l'activité professionnelle.

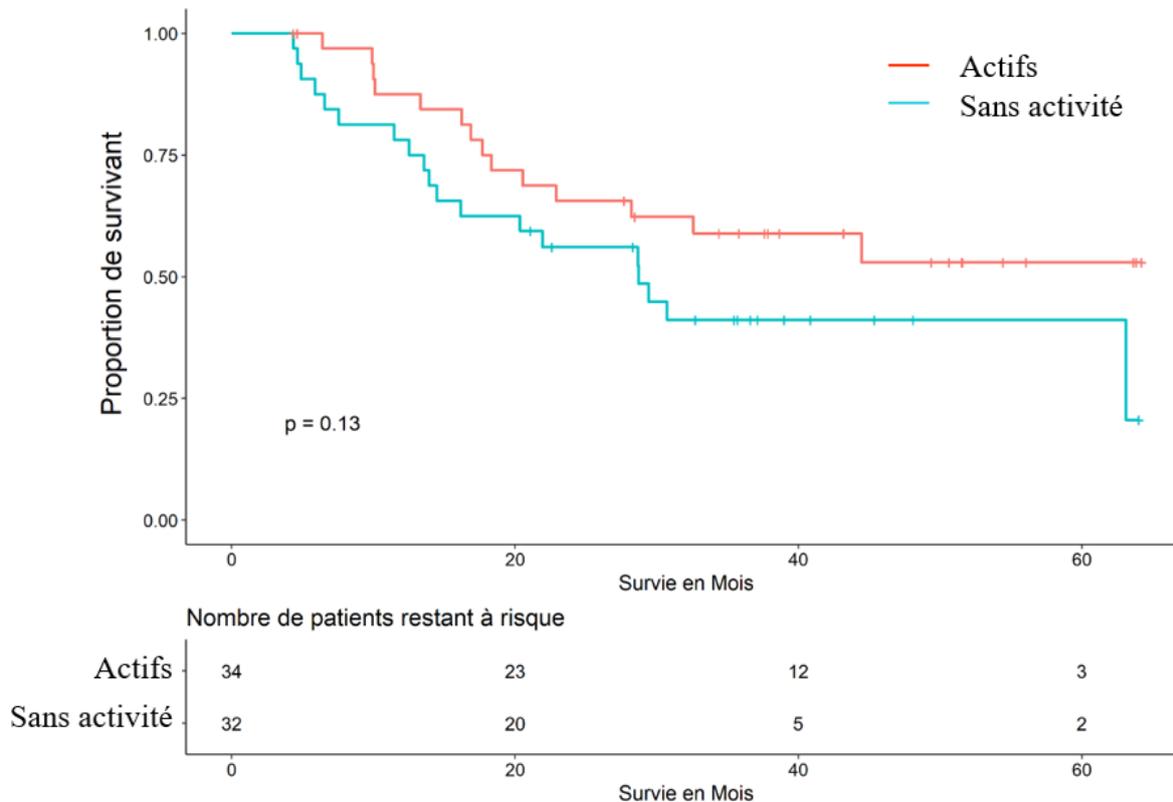


Figure 8 : Survie globale selon l'activité professionnelle

Les travailleurs actifs semblaient bénéficier d'un meilleur pronostic devant les personnes sans activité présentant le pronostic le plus sombre (survie médiane respectivement de 54.6 mois et 28.7 mois) ($p = 0.13$) (**Figure 8**). Il n'a pas été noté de différence significative en divisant les groupes selon la catégorie socio-professionnelle ($p=0.3$). Les retraités avec une survie médiane de 41.7 mois ne présentaient pas de différence de pronostic par rapport à la population active ou inactive ($p=0.23$).

Le troisième critère était le niveau d'étude.

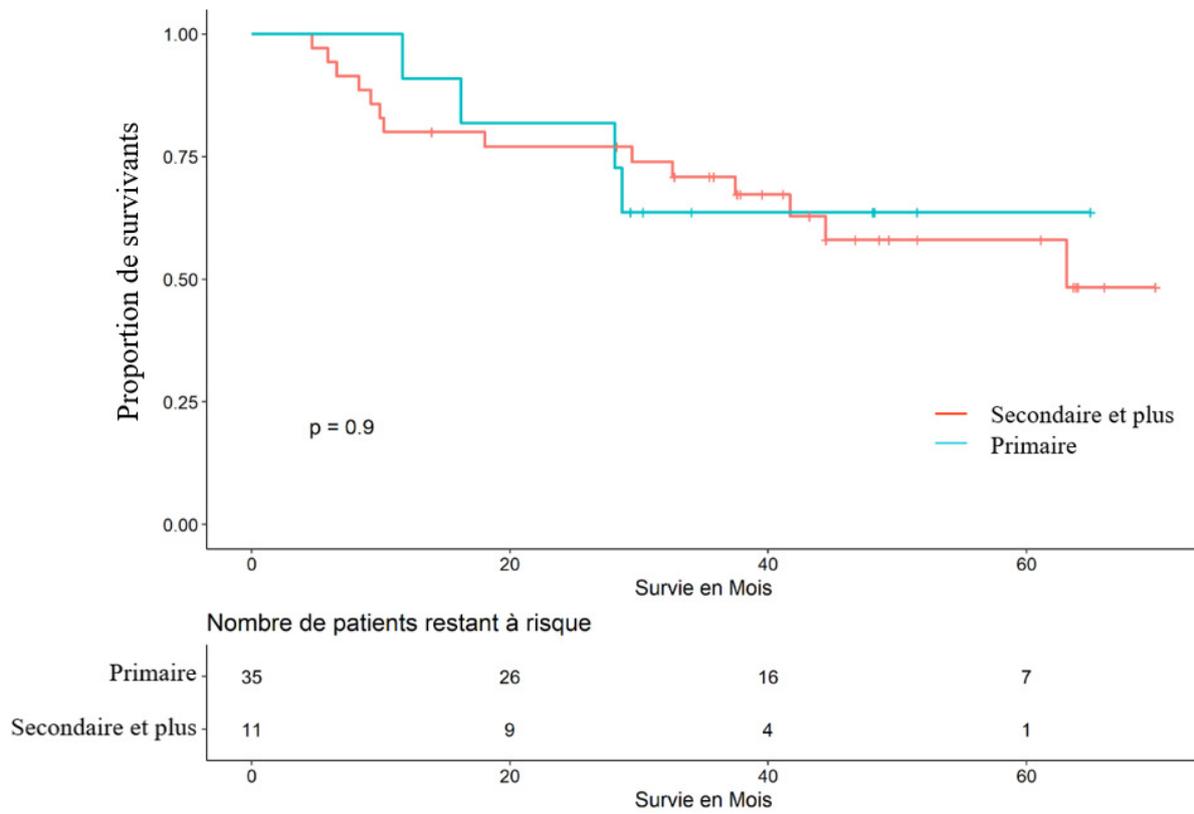


Figure 9 : Survie globale selon le niveau d'étude

Le niveau d'étude ne semblait pas avoir d'influence sur la survie ($p=0.9$) (**Figure 9**).

Le dernier critère analysé parmi les facteurs sociaux est utilisé en épidémiologie pour l'étude des catégories socio-économiques : l'EDI.

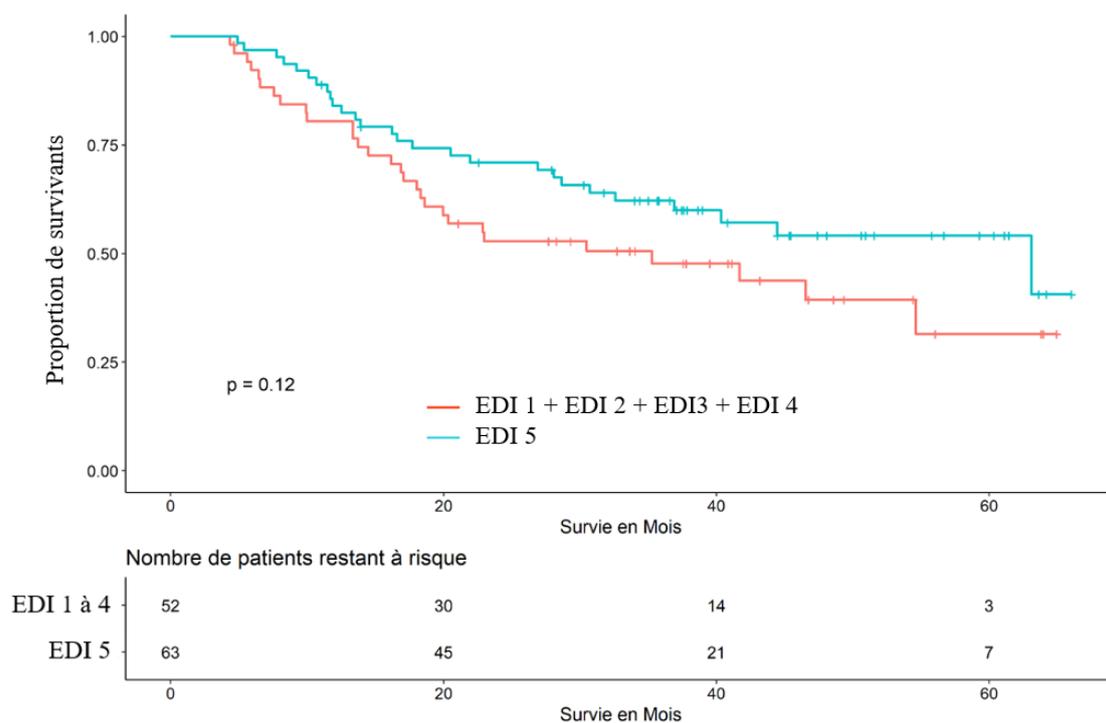


Figure 10 : Survie globale selon la catégorie de l'EDI

La courbe des patients appartenant au groupe EDI 5, le moins favorisé, est sur-représenté et se situe au-dessus de la courbe des patients appartenant aux groupes EDI 1 à 4 (**Figure 10**).

4.2 Facteurs personnels

Nous avons étudié la survie en fonction du statut familial.

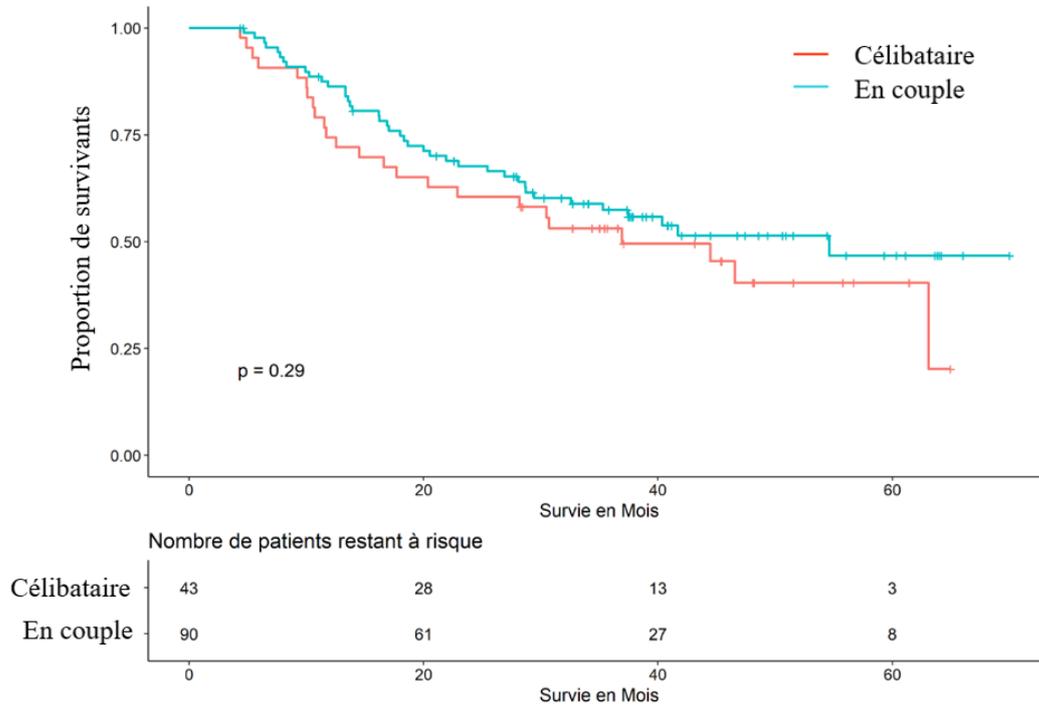


Figure 11 : Survie globale selon la situation familiale

Il y avait une tendance favorable à la survie pour les patients mariés ou en concubinage (54.6 mois) par rapport à l'absence de partenaire de vie (36.9 mois). Ce résultat n'était pas statistiquement significatif ($p = 0.29$) (**Figure 11**).

L'influence du sexe sur le pronostic a été exploré.

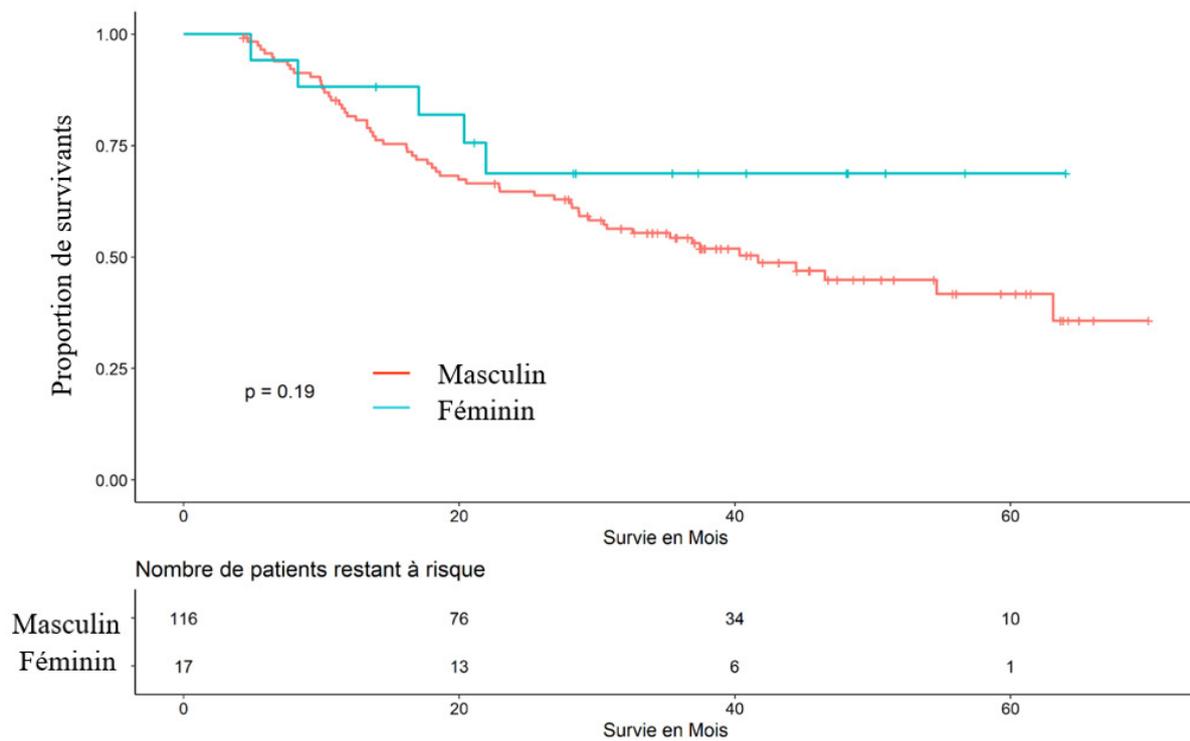


Figure 12 : Survie globale selon le sexe

Il y a une tendance favorable positive pour le sexe féminin mais le résultat est non significatif ($p = 0.19$) (**Figure 12**).

IV. DISCUSSION

A notre connaissance, notre travail est la seule étude française s'intéressant à l'influence des facteurs socio-économiques individuels et écologiques sur le pronostic des cancers de la tête et du cou traités par radio-chimiothérapie adjuvante ou exclusive. Cette population nous a paru importante à étudier car il s'agit de soins lourds exigeant une adhésion des patients au programme thérapeutique. L'influence des facteurs individuels (niveau d'étude), familiaux et socio-économiques peuvent conditionner la réalisation du traitement et donc le pronostic.

Le **recrutement était local** : 87% des patients étaient samariens (nom des habitants du département de la Somme) et 13% habitaient les départements limitrophes (Oise, Aisne, Pas-de-Calais, Seine-Maritime).

La consultation du Registre du Cancer de la Somme permet de préciser que 72 % de l'ensemble des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou et résidant en Somme ont été traités au CHU d'Amiens, 16.1% des patients ont été traités en clinique libérale à Amiens et 11.9 % dans d'autres structures (**Tableau 5**).

Lieu de traitement	TOTAL N=416 N (%)
CHU Amiens Picardie	301 (72.3%)
Clinique Amiens	67 (16.1%)
CH périphérique :	
- Saint Quentin	18 (4.3%)
- Abbeville	19 (4.6%)
- Doullens	2 (0.5%)
CHU Lille (Hôpital Huriez)	2 (0.5%)
Centre Oscar Lambret	2 (0.5%)
Gustave Roussy	3 (0.7%)
Hôpital Européen Georges-Pompidou	2 (0.5%)

Tableau 5 : Répartition des lieux de traitement des patients résidant dans la Somme traités pour un cancer de la tête et du cou entre 2013 et 2014 (Registre du Cancer de la Somme)

Le CHU d'Amiens offre une filière structurée avec un service de chirurgie cervico-faciale, un service de chirurgie maxillo-faciale, un service de radiothérapie, un service d'oncologie médicale et un département interdisciplinaire de soins de support pour les patients d'oncologie ou DISSPO. Il est de ce fait un centre d'expertise et de recours pour cette pathologie. Par ailleurs, le recrutement local s'explique aussi par le faible niveau socio-économique et culturel des patients qui consultent peu hors de leur région.

Le **sexe féminin** ne semble pas être un facteur défavorable à la survie dans notre étude ($p = 0.19$). Ce résultat va à l'encontre d'une étude américaine présentée à l'ASCO en 2018 [23]. Aux USA, les femmes traitées pour un cancer de la tête et du cou recevaient moins de chimiothérapie intensive ($p = 0.06$) et de radiothérapie ($p = 0.008$) par rapport aux hommes. Après ajustement sur l'âge et les comorbidités, le taux de mortalité par cancer était 2 fois plus important chez la population féminine. Cette étude a été menée sur la population californienne ne bénéficiant pas de système de soins gratuits pour les populations défavorisées et présentant de grandes inégalités sociales. Le système français semble efficace pour contrer ce facteur défavorable aux femmes.

La **CMU** est une prestation sociale française qui permet l'accès à l'Assurance Maladie de toute personne de nationalité française ou étrangère, résidant en France depuis plus de trois mois de manière stable et régulière, avec ou sans domicile fixe et qui n'est pas déjà couverte par un régime de sécurité sociale. La CMU est gratuite pour les assurés ayant un revenu annuel inférieur à un plafond déterminé correspondant aux revenus fiscaux annuels (pour la période de notre étude les montants étaient de 9 164 € fin 2012 à 9 601 € fin 2015). Au-delà de ce plafond, une cotisation de 8% du revenu annuel doit être versée.

Dans notre étude, les bénéficiaires de la CMU ont un pronostic significativement plus mauvais : leur survie globale est de 18.6 mois ($p=0.022$) contre 46.6 mois pour la cohorte. Il s'agit majoritairement de patients sans activité professionnelle (71%) et vivant seuls (57%). Ceci montre, que malgré la CMU qui assure la gratuité et l'accessibilité aux soins des personnes les plus démunies, il persiste un facteur péjoratif fort qui peut être lié à une moindre adhésion aux traitements et au suivi chez des patients isolés socialement et poursuivant leurs addictions.

La population des **travailleurs actifs** semble avoir un meilleur pronostic par rapport aux patients inactifs mais ce résultat est non significatif ($p = 0.13$) par manque de puissance. Il est compatible avec les résultats d'une étude belge [21] qui a observé un ratio de mortalité de 3.95 chez les patients sans activité professionnelle par rapport aux patients actifs.

Les **retraités** n'ont pas un pronostic plus défavorable par rapport aux travailleurs actifs ($p = 0.23$). Dans la majorité des études, il n'est pas retrouvé de pronostic péjoratif rattaché à l'âge [24].

Le **niveau d'éducation** dans notre étude n'est pas un facteur influençant le pronostic. La Picardie est l'avant-dernière région de France pour le nombre de diplômés avec un taux de

bacheliers de 39% contre 43.8% en moyenne nationale (source INSEE). Une étude Danoise montrait au contraire une survie plus faible pour les niveaux d'éducation les plus bas [20].

La **défavorisation** est un facteur de risque des cancers de la tête et du cou. Le taux de pauvreté de la Somme est de 16,9% en 2013, soit un niveau supérieur à celui de la France métropolitaine (14,5 %). Nous avons utilisé l'**EDI** dans le but de catégoriser la défavorisation dans notre cohorte. Cependant nos résultats vont dans le sens contraire de ce qui était pressenti. Les patients appartenant au groupe EDI le plus défavorisé ont un pronostic plus favorable par rapport au reste de la cohorte, même si la différence n'atteint pas la significativité ($p = 0.12$). La question se pose de la fiabilité de l'indice EDI et des biais qu'il peut induire. Une étude menée en 2017 par Bryere et al. [25] a testé la performance de plusieurs index de défavorisation en comparant les données écologiques aux données individuelles recueillies auprès de 10 000 individus issus de la population française. L'EDI était un des indices les plus fiables même si ses performances n'étaient pas considérées comme excellentes. Cet indice a le mérite de s'attacher aux plus petites unités géographiques existantes (IRIS) et s'intéresse à l'aspect multidimensionnel de la défavorisation. Si le biais écologique (classement par les adresses) est inévitable, il semble raisonnablement réduit par la méthodologie de construction de l'EDI.

Pour tenter de comprendre l'absence de lien attendu entre EDI et pronostic, nous avons analysé les caractéristiques démographiques de la Somme, des patients samariens porteurs de différentes tumeurs et les données concernant les EDI des patients porteurs de cancer de la tête et du cou dans notre cohorte et dans la population française au travers des données de l'étude ICARE (**Tableau 6**). ICARE est une étude cas contrôle incluant 2415 patients atteints d'un cancer de la tête et du cou et 3555 patients contrôles de 2001 à 2007 à partir de 10 registres régionaux français de cancer (correspondant à environ 13% de la population française). Bryere et al. se sont appuyés sur cette population pour étudier le lien entre la défavorisation individuelle et écologique (au travers de l'EDI) et l'incidence des cancers de la tête et du cou en France [26]. Ces données nous servent de comparatif aux données de la Somme.

	Localisations tumorales (2013 à 2015) dans la population de la Somme					Population de la Somme (2009)	Cohorte locale cancer tête et cou CHU Amiens	Population ICARE	
	Colon	Sein	Poumon	Prostate	Tête et cou			Cancers tête et cou (cas) N=1931	Population générale (contrôle) N=3199
EDI 1	7%	9%	7%	9%	5%	7.7%	3.3%	17.4%	22.8%
EDI 2	9%	9%	8%	11%	8%	9.1%	7.4%	21.0%	20.7%
EDI 3	14%	16%	17%	16%	14%	16.0%	8.3%	19.5%	18.4%
EDI 4	20%	22%	19%	21%	21%	21.4%	24%	17.1%	20.3%
EDI 5	50%	44%	50%	43%	52%	45.8%	57%	25.0%	17.8%

Tableau 6 : Répartition de la population de la Somme au sein des différents groupes d'EDI selon la localisation tumorale et en population totale (registre du cancer de la Somme), comparaison à la population des registres Français atteinte d'un cancer de la tête et du cou, de la population générale française (ICARE) et des résultats de la cohorte d'étude

Il y a un fort pourcentage de samariens dans la catégorie défavorisée EDI 4 + EDI 5 qui représente 67 % de la population. Cette répartition se retrouve globalement dans la population de patients porteurs de différentes tumeurs (colon, sein, poumon, prostate) pour lesquels les facteurs socio-économiques ont une influence moindre. La défavorisation est encore plus marquée dans notre cohorte de patients samariens porteurs de tumeur de la tête et du cou où la classe EDI 4 + EDI 5 représente 81% de l'effectif (73% dans la population samarienne totale). Il s'agit d'une différence majeure avec la population française de patients porteurs de cancers de la tête et du cou analysée par Bryere et al. où la classe EDI 4 + EDI 5 ne représente que 42 % des patients et 38% de la population contrôle.

Nous pensons que ce déséquilibre important de la répartition des EDI dans la population étudiée n'a pas permis de faire émerger le rôle indépendant de ce facteur comme facteur pronostic. De plus, ces patients considérés comme fragiles car isolés socialement et défavorisés sont en général suivis de façon plus rapprochée, ce qui pourrait être un argument supplémentaire expliquant le pronostic plus favorable semblant exister dans le groupe de patients EDI 5.

Même si nous ne sommes pas parvenus à le mettre en évidence, le niveau socio-économique écologique (rattaché au lieu de vie) semble être plus influent sur le pronostic que le niveau socio-économique individuel (revenus, niveau d'étude, activité professionnelle). Dans l'étude belge, pour un niveau socio-économique individuel équivalent, le taux de mortalité était plus important pour les patients résidant dans une zone défavorisée [21].

La **double intoxication alcoolo-tabagique** est plus fréquente dans les catégories socio-professionnelles les plus précaires [27]. Cette conduite addictive peut être rattachée au

stress induit par la situation sociale et le milieu de vie. Mais elle ne semble pas expliquer à elle seule la sur-incidence dans cette population [12,14]. Si nous comparons les cartes françaises d'incidences des cancers de la tête et du cou et celle de la prévalence de la consommation alcool-tabagique, celles-ci ne sont pas superposables. En revanche, les cartes du chômage et de la pauvreté semblent mieux correspondre, particulièrement pour la moitié nord de la France (**annexe 10**).

Le **diagnostic à un stade avancé ou tardif** est un autre facteur pronostique à explorer pour les tumeurs de la tête et du cou. Cependant une étude française menée sur 668 patients inclus sur l'ensemble du territoire français n'a pu démontrer le lien entre les facteurs socio-économiques et le diagnostic tardif [28].

La question de l'**accès aux soins** doit être posée. La densité régionale du nombre d'ORL et de chirurgiens maxillo-faciaux dans les Hauts de France est la plus faible de France métropolitaine : 3.3/100 000 habitants contre 4.6 en moyenne nationale. En revanche, la densité de médecin généraliste est correcte, même si elle est inférieure à la moyenne nationale : 147.5 pour 100 000 habitants contre 153.2 (données DREES 2017). Ligier et al. ont cherché à savoir si les patients récemment diagnostiqués d'un cancer de la tête et du cou (Somme, Lille, Manche et Calvados) avaient consulté un professionnel de santé dans l'année précédant leur diagnostic. Dans 86% des cas, les patients avaient consulté un médecin généraliste avec une médiane du nombre de consultations de 5 durant cette année de diagnostic. Dans 21.1% des cas, le patient avait consulté un dentiste. Ces consultations étaient indépendantes du statut socio-économique écologique (EDI) mais aussi de l'âge, du sexe ou de l'index de comorbidités de Charlson [29]. Les médecins traitants sont donc en première ligne dans le diagnostic des patients atteints d'un cancer des VADS mais leur formation doit être améliorée. Leur sensibilisation est essentielle : c'est l'un des buts de la campagne européenne Make Sense à laquelle le CHU d'Amiens participe depuis 3 ans.

Il faut analyser le **coût des soins revenant aux patients** et son retentissement sur le pronostic. Le pronostic des cancers de la Tête et du Cou est clairement grevé dans la population américaine sans protection sociale [30]. Cet argument ne vaut en principe pas en France du fait de la prise à en charge à 100 % du traitement des affections malignes par la Sécurité Sociale. Dans notre étude, aucune différence significative n'a été mise en évidence

dans les effets secondaires, les modalités de prise en charge et l'évolution selon les groupes EDI ; ceci semble montrer un accès aux traitements actifs et aux soins de support équivalents dans notre cohorte.

Un dernier point à évoquer est le **facteur environnemental**. L'exposition aux toxiques chez les patients principalement issus du milieu ouvrier n'a été que peu exploré. Une étude menée en 2003 a tenté d'expliquer comment les facteurs socio-économiques étaient responsables de la sur-incidence des cancers laryngés et hypopharyngés en explorant la part de responsabilité de la consommation alcoolo-tabagique mais aussi de l'exposition professionnelle. Il a été estimé que 20 à 30% de sur-risque lui était rattachable [31]. Il est évoqué l'implication des hydrocarbures polycycliques, de la poussière de charbon, de l'amiante et du formaldéhyde. L'environnement social influence également la consommation alimentaire avec un régime souvent déséquilibré [32], identifié comme un facteur de risque potentiel de certains cancers de la tête et du cou [33].

V. CONCLUSION

Notre étude est la seule étude française à avoir étudié l'influence des facteurs socio-économiques sur le pronostic des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou localement avancé traités par radio-chimiothérapie. Être sous le régime de la CMU est le seul facteur pronostic défavorable significatif sur le plan statistique. Il faudra analyser précisément cette population de patients pour remédier aux facteurs qui péjorent le pronostic.

Par ailleurs, les patients actifs, de sexe féminin ou en couple ont un pronostic qui paraît plus favorable mais ces résultats ne sont pas significatifs car la puissance de l'étude est insuffisante. Nous n'avons pas pu mettre en évidence l'influence du score de défavorisation EDI sur le pronostic, du fait de la sur-représentation du groupe le plus défavorisé EDI 5. Finalement, le pronostic et l'efficacité de la prise en charge semblent souffrir au moins partiellement de la défavorisation socio-économique, même si cet impact paraît limité par l'organisation du système de soins français.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] INCa – Institut National du Cancer [en ligne]. Les cancers en France en 2016, INCa. Mis à jour le 15/06/2017. Disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Les-cancers-en-France-2016-une-edition-100-interactive>
- [2] GLOBOCAN 2012 – Cancer Today, Estimated Cancer Incidence [en ligne]. Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Disponible sur <http://gco.iarc.fr>
- [3] Registre du cancer FRANCIM, Institut National de Veille Sanitaire, Santé Publique France [en ligne]. Mise à jour en 01/2017. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/applications/cancers/francim2017/default.htm>
- [4] Leon Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, Pathology and genetics of head and neck tumors, Lyon 2005
- [5] Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, Berrino F, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol : IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados(France), Int J Cancer, 1988 Apr 15;41(4):483-91
- [6] Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer, Int J Cancer, 2006, Dec 1;119(11):2620-3
- [7] Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S, Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review, Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2005 Feb;14(2):467-75
- [8] Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer, N Engl J Med, 2010 Jul 1;363(1):24-35
- [9] Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Squamous cell carcinoma of the head and neck : EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, 2010 May;21 Suppl 5:v184-6
- [10] Guizard AV, Dejardin O, Launay L, Bara S, et al. Diagnosis and management of head and neck cancers in a high-incidence area in France : A population-based study, Medicine, 2017 Jun;96(26):e7285
- [11] Singer C, A study of some factors in the aetiology of oral carcinoma, Q J Med, 1911 ; 5:15–57
- [12] Conway DI, Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries, Int J Cancer, 2015, Mar 1;136(5):1125-39
- [13] Walker BB, Schuurman N, Auluck A, Lear SA, et al. Socioeconomic disparities in head and neck cancer patients' access to cancer treatment centers, Rural and Remote Health, 2017, Jul-Sep;17(3):4210

- [14] Bryere J, Dejardin O, Launay L, Colonna M, et al. Réseau français des registres des cancers (Francim) [en ligne]. Environnement socioéconomique et incidence des cancers en France, *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;(4):68-77
http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/4/2017_4_1.html
- [15] McDonald JT, Johnson-Obaseki S, Hwang E, Connell C, et al. The relationship between survival and socio-economic status for head and neck cancer in Canada, *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2014; 43(1): 2
- [16] Chua KP, Habbousa S, Kuanga Q, Boyda K, et al. Socioeconomic status, human papillomavirus, and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas in Toronto, Canada, *Cancer Epidemiology*, 2016 Feb;40:102-12
- [17] Molina M, Cheung M, Perez E, Byrne M, et al. African American and Poor Patients Have a Dramatically Worse Prognosis for Head and Neck Cancer : An Examination of 20,915 Patients, *American Cancer Society*, 2008 Nov 15;113(10):2797-806
- [18] Rylands J, Lowe D, Rogers S, Outcomes by area of residence deprivation in a cohort of oral cancer patients : Survival, health-related quality of life, and place of death, *Oral Oncology*, 2016 Jan;52:30-6
- [19] Lee CC, Chien SH, Hung SK, Yang WZ, et al. Effect of individual and neighborhood socioeconomic status on oral cancer survival, *Oral Oncology*, 2012 Mar ;48(3) : 253-61
- [20] Andersen ZJ, Lassena CF, Clemmensen IH, Social inequality and incidence of and survival from cancers of the mouth, pharynx and larynx in a population-based study in Denmark, 1994–2003, *European Journal of cancer*, 2008 Sep ;44(14) :1950-61
- [21] Hagedoorn P, Vandenheede H, Vanthomme K, Willaert D, et al. A cohort study into head and neck cancer mortality in Belgium (2001–11) : Are individual socioeconomic differences conditional on area deprivation ? *Oral Oncology*, 2016 Oct ; 61:76-82
- [22] Pernet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version, *J Epidemiol Community Health*, 2012 Nov ; 66(11):982-9
- [23] Park A, Albaster A, Shen H, et al. Are women with head and neck cancer undertreated ? *J Clin Oncol.* 2018, Presented at 2018 ASCO Annual Meeting, (suppl; abstr LBA6002)
- [24] VanderWalde NA, Fleming M, Weiss J, Chera BS, Treatment of older patients with head and neck cancer: a review, *Oncologist*, 2013 ; 18(5):568-78
- [25] Bryere J, Pernet C, Copin N, Launay L, et al. Assessment of the ecological bias of seven aggregate social deprivation indices, *BMC Public Health*, 2017 ; 17: 86
- [26] Bryere J, Menvielle G, Dejardin O, Launay L, et al. ICARE group, Neighborhood deprivation and risk of head and neck cancer : A multilevel analysis from France, *Oral Oncology*, 2017 Aug ; 71:144-149
- [27] Fourcade N, Von Lennep F, Grémy I, Bourdillon F, Etat de santé de la population en France, Rapport 2017, DREES et Santé Publique France [en ligne]. Disponible sur : <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf>
- [28] Adrien J, Bertolus C, Gambotti L, Mallet A, et al. Why are head and neck squamous cell carcinoma diagnosed so late ? Influence of health care disparities and socio-economic factors, *Oral Oncol*, 2014 Feb ; 50(2) : 90-7

- [29] Ligier K, Dejardin O, Launay L, Benoit E, et al. Health professionals and the early detection of head and neck cancers : a population-based study in a high incidence area, *BMC Cancer*, 2016 Jul 16: 456
- [30] Shin JY, Yoon JK, Shin AK, Blumenfeld P, et al. Association of Insurance and Community-Level Socioeconomic Status With Treatment and Outcome of Squamous Cell Carcinoma of the Pharynx, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017 Sep 1;143(9):899-907
- [31] Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Leclerc A, Smoking, alcohol drinking, occupational exposures and social inequalities in hypopharyngeal and laryngeal cancer, *International Journal of Epidemiology*, 2004 Aug ; 33(4):799-806
- [32] Pickett KE, Pearl M, Multilevel analyses of neighbourhood socioeconomic context and health outcomes: a critical review, *J Epidemiol Community Health*, 2001 Feb;55(2):111-22
- [33] Zatonski W, Becher H, Lissowska J, Wahrendorf J, Tobacco, alcohol, and diet in the etiology of laryngeal cancer : a population-based case-control study, *Cancer Causes and Control*, 1991 Jan ; 2(1):3-10
- [34] Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, et al. Head and Neck Cancers Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual, *CA Cancer J Clin*, 2017 Mar;67(2):122-137
- [35] TNM classification 8^{ème} édition UICC 2017, James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind, Wiley 2017
- [36] De Decker L, L'indice de comorbidité de Charlson, *Ann Gerontol*, 2009 ; 2(3) : 159-60

ANNEXES

Annexe 1 : Classification histologique de la WHO des tumeurs de l'hypopharynx, du larynx et de la trachée [15]

Malignant epithelial tumours		Rhabdomyosarcoma	8900/3
Squamous cell carcinoma	8070/3	Angiosarcoma	9120/3
Verrucous carcinoma	8051/3	Kaposi sarcoma	9140/3
Basaloid squamous cell carcinoma	8083/3	Malignant peripheral nerve sheath tumour	
Papillary squamous cell carcinoma	8052/3	Synovial sarcoma	9040/3
Spindle cell carcinoma	8074/3	Borderline tumours / LMP	
Acantholytic squamous cell carcinoma	8075/3	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Benign tumours	
Lymphoepithelial carcinoma	8082/3	Schwannoma	9560/0
Giant cell carcinoma	8031/3	Neurofibroma	9540/0
Malignant salivary gland-type tumours		Lipoma	8850/0
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	Leiomyoma	8890/0
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Rhabdomyoma	8900/0
		Hemangioma	9120/0
		Lymphangioma	9170/0
		Granular cell tumour	9580/0
Neuroendocrine tumours		Haematolymphoid tumours	
Typical carcinoid	8240/3	Tumours of bone and cartilage	
Atypical carcinoid	8249/3	Chondrosarcoma	9220/3
Small cell carcinoma, neuroendocrine type	8041/3	Osteosarcoma	9180/3
Combined small cell carcinoma, neuroendocrine type	8045/3	Chondroma	9220/0
		Giant cell tumour	9250/1
Benign epithelial tumours		Mucosal malignant melanoma	8720/3
Papilloma	8050/0	Secondary tumours	
Papillomatosis	8060/0		
Salivary gland-type adenomas			
Pleomorphic adenoma	8940/0		
Oncocytic papillary cystadenoma	8290/0		
Soft tissue tumours			
Malignant tumours			
Fibrosarcoma	8810/3		
Malignant fibrous histiocytoma	8830/3		
Liposarcoma	8850/3		
Leiomyosarcoma	8890/3		

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (821) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

Annexe 2 : Classification histologique de la WHO des tumeurs de l'oropharynx et de la cavité buccale [15]

Malignant epithelial tumours		Myoepithelial carcinoma	8982/3
Squamous cell carcinoma	8070/3	Carcinoma ex pleomorphic adenoma	8941/3
Verrucous carcinoma	8051/3	Salivary gland adenomas	
Basaloid squamous cell carcinoma	8083/3	Pleomorphic adenoma	8940/0
Papillary squamous cell carcinoma	8052/3	Myoepithelioma	8982/0
Spindle cell carcinoma	8074/3	Basal cell adenoma	8147/0
Acantholytic squamous cell carcinoma	8075/3	Canalicular adenoma	8149/0
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Duct papilloma	8503/0
Carcinoma cuniculatum	8051/3	Cystadenoma	8440/0
Lymphoepithelial carcinoma	8082/3	Soft tissue tumours	
Epithelial precursor lesions		Kaposi sarcoma	9140/3
Benign epithelial tumours		Lymphangioma	9170/0
Papillomas	8050/0	Ectomesenchymal chondromyxoid tumour	
Squamous cell papilloma and verruca vulgaris		Focal oral mucinosis	
Condyloma acuminatum		Congenital granular cell epulis	
Focal epithelial hyperplasia		Haematolymphoid tumours	
Granular cell tumour	9580/0	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	9680/3
Keratoacanthoma	8071/1	Mantle cell lymphoma	9673/3
Salivary gland tumours		Follicular lymphoma	9690/3
Salivary gland carcinomas		Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type	9699/3
Acinic cell carcinoma	8550/3	Burkitt lymphoma	9687/3
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	T-cell lymphoma (including anaplastic large cell lymphoma)	9714/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Extramedullary plasmacytoma	9734/3
Polymorphous low-grade adenocarcinoma	8525/3	Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Basal cell adenocarcinoma	8147/3	Extramedullary myeloid sarcoma	9930/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3	Follicular dendritic cell sarcoma / tumour	9758/3
Clear cell carcinoma, not otherwise specified	8310/3	Mucosal malignant melanoma	8720/3
Cystadenocarcinoma	8450/3	Secondary tumours	
Mucinous adenocarcinoma	8480/3		
Oncocytic carcinoma	8290/3		
Salivary duct carcinoma	8500/3		

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (821) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

Annexe 3 : T et N catégories (clinique et anatomopathologique) pour les cancers de l'oropharynx associés à l'HPV (p16 positive), 8^{ème} édition UICC 2017 [34]

T CATEGORY	T CRITERIA
T0	No primary identified
T1	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
T4	Moderately advanced local disease; tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible or beyond ^b

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
pN0	No regional lymph node metastasis
pN1	Metastasis in 4 or fewer lymph nodes
pN2	Metastasis in more than 4 lymph nodes

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	One or more ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm
N2	Contralateral or bilateral lymph nodes, none larger than 6 cm
N3	Lymph node(s) larger than 6 cm

TNM clinique

T CATEGORY	N CATEGORY			
	N0	N1	N2	N3
T0	NA	I	II	III
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III

^aAny M1 is stage IV.

TNM anatomopathologique

T CATEGORY	N CATEGORY		
	N0	N1	N2
T0	NA	I	II
T1	I	I	II
T2	I	I	II
T3	II	II	III
T4	II	II	III

^aAny M1 is stage IV.

Annexe 4 : T et N catégories pour les cancers de l'oropharynx non-associés à l'HPV (p16 négatif), 8^{ème} édition UICC 2017 [34]

T CATEGORY	T CRITERIA
Tx	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
T4	Moderately advanced or very advanced local disease
T4a	Moderately advanced local disease; tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible ^b
T4b	Very advanced local disease; tumor invades lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases carotid artery

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE-negative
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in any lymph node(s) and clinically overt ENE-positive
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3b	Metastasis in any node(s) and clinically overt ENE-positive

T CATEGORY	N CATEGORY			
	N0	N1	N2a,b,c	N3a,b
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVB	IVB	IVB	IVB

^aAny M1 is stage IVC.

Annexe 5 : T catégorie pour les cancers de la cavité buccale, 8^{ème} édition UICC 2017 [34]

T CATEGORY	T CRITERIA
TX	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm, ≤ 5 mm depth of invasion (DOI) (DOI is depth of invasion and not tumor thickness)
T2	Tumor ≤ 2 cm, DOI > 5 mm and ≤ 10 mm or tumor > 2 cm but ≤ 4 cm, and ≤ 10 mm DOI
T3	Tumor > 4 cm or any tumor > 10 mm DOI
T4	Moderately advanced or very advanced local disease
T4a	Moderately advanced local disease: (lip) tumor invades through cortical bone or involves the inferior alveolar nerve, floor of mouth, or skin of face (ie, chin or nose); (oral cavity) tumor invades adjacent structures only (eg, through cortical bone of the mandible or maxilla, or involves the maxillary sinus or skin of the face); note that superficial erosion of bone/tooth socket (alone) by a gingival primary is not sufficient to classify a tumor as T4
T4b	Very advanced local disease; tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases the internal carotid artery

Annexe 6 : N catégorie pour les cancers de la tête et du cou, 8^{ème} édition UICC 2017 [34]

N CATEGORY	N CRITERIA ^b
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension and ENE-negative
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension and ENE-positive; or more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension, ENE-negative
N2a	Metastasis in a single ipsilateral or contralateral lymph node 3 cm or less in greatest dimension and ENE-positive; or metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm in greatest dimension and ENE-positive; or metastasis in multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral lymph nodes, with any ENE-positive
N3a	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3b	Metastasis in a single ipsilateral node more than 3 cm in greatest dimension and ENE-positive; or metastasis in multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral lymph nodes, with any ENE-positive

Annexe 7 : T catégorie des cancers de l'hypopharynx, 8^{ème} édition UICC 2017 [35]

Hypopharynx

- T1 Tumour limited to one subsite of hypopharynx (see page 23 and/or 2.cm or less in greatest dimension
- T2 Tumour invades more than one subsite of hypopharynx or an adjacent site, or measures more than 2.cm but not more than 4.cm in greatest dimension, *without* fixation of hemilarynx
- T3 Tumour more than 4.cm in greatest dimension, or *with* fixation of hemilarynx or extension to oesophagus
- T4a Tumour invades any of the following: thyroid/cricoid cartilage, hyoid bone, thyroid gland, oesophagus, central compartment soft tissue
- T4b Tumour invades prevertebral fascia, encases carotid artery, or invades mediastinal structures

Supraglottis

- T1 Tumour limited to one subsite of supraglottis with normal vocal cord mobility
- T2 Tumour invades mucosa of more than one adjacent subsite of supraglottis or glottis or region outside the supraglottis (e.g., mucosa of base of tongue, vallecula, medial wall of piriform sinus) without fixation of the larynx
- T3 Tumour limited to larynx with vocal cord fixation and/or invades any of the following: postcricoid area, pre.epiglottic space, paraglottic space, and/or inner cortex of thyroid cartilage
- T4a Tumour invades through the thyroid cartilage and/or invades tissues beyond the larynx, e.g., trachea, soft tissues of neck including deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, and styloglossus), strap muscles, thyroid, or oesophagus
- T4b Tumour invades prevertebral space, encases carotid artery, or mediastinal structures

Glottis

- T1 Tumour limited to vocal cord(s) (may involve anterior or posterior commissure) with normal mobility
 - T1a Tumour limited to one vocal cord
 - T1b Tumour involves both vocal cords
- T2 Tumour extends to supraglottis and/or subglottis, and/or with impaired vocal cord mobility
- T3 Tumour limited to larynx with vocal cord fixation and/or invades paraglottic space, and/or inner cortex of the thyroid cartilage
- T4a Tumour invades through the outer cortex of the thyroid cartilage, and/or invades tissues beyond the larynx, e.g., trachea, soft tissues of neck including deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, and styloglossus), strap muscles, thyroid, oesophagus
- T4b Tumour invades prevertebral space, encases carotid artery, or mediastinal structures

Subglottis

- T1 Tumour limited to subglottis
- T2 Tumour extends to vocal cord(s) with normal or impaired mobility
- T3 Tumour limited to larynx with vocal cord fixation
- T4a Tumour invades cricoid or thyroid cartilage and/or invades tissues beyond the larynx, e.g., trachea, soft tissues of neck including deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, and styloglossus), strap muscles, thyroid, oesophagus
- T4b Tumour invades prevertebral space, encases carotid artery, or mediastinal structures

Annexe 9 : Index de comorbidités de Charlson avec pondération sur l'âge [36]

Pondération	Maladie présentée		
1	Infarctus du myocarde		
	Insuffisance cardiaque congestive		
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs		
	Accident vasculaire cérébral		
	Démence		
	Maladie pulmonaire chronique		
	Connectivite		
	Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale		
	Diabète		
2	Hémiplégie (vasculaire et autres)		
	Insuffisance rénale modérée à terminale (créat. > 30 mg/L)		
	Diabète compliqué		
	Tumeur solide		
	Leucémie		
3	Lymphome	50-59 ans	= 1
	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement	60-69 ans	= 2
6	Tumeur solide métastatique	70-79 ans	= 3
	Maladie à VIH (avec ou sans Sida)	80-89 ans	= 4
		90-99 ans	= 5

Annexe 10 : Comparaison des cartes régionales françaises d'incidence des cancers de la tête et du cou avec les cartes de prévalence de la consommation d'alcool et tabac et de chômage [1,24]

CARTE 1
Prévalences régionales standardisées* de la consommation quotidienne d'alcool parmi les 15-75 ans, en 2014



* Prévalence standardisée sur le sexe et l'âge pour 100 habitants, population métropolitaine de l'enquête Emploi 2014 (INSEE).

CARTE 1
Prévalence standardisée* du tabagisme quotidien chez les 15-75 ans en régions, en 2014 (en %)



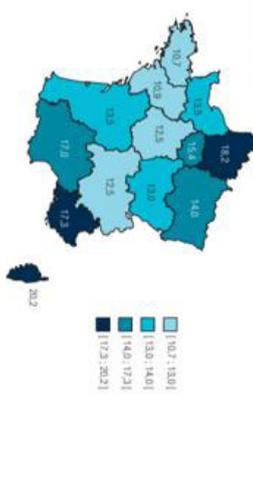
* Prévalence standardisée sur le sexe et l'âge pour 100 habitants, population métropolitaine de l'enquête Emploi 2014 (INSEE).
Champ : France métropolitaine, population des 15-75 ans vivant en ménage ordinaire.
DNDM (hors Mayotte), population des 15-75 ans vivant en ménage ordinaire.
Sources : Baromètre Santé 2014 (INPES); Baromètre santé DDM 2014 (INPES).

CARTE 1
Taux de chômage localisés en 2015 (moyenne annuelle, en quintiles)

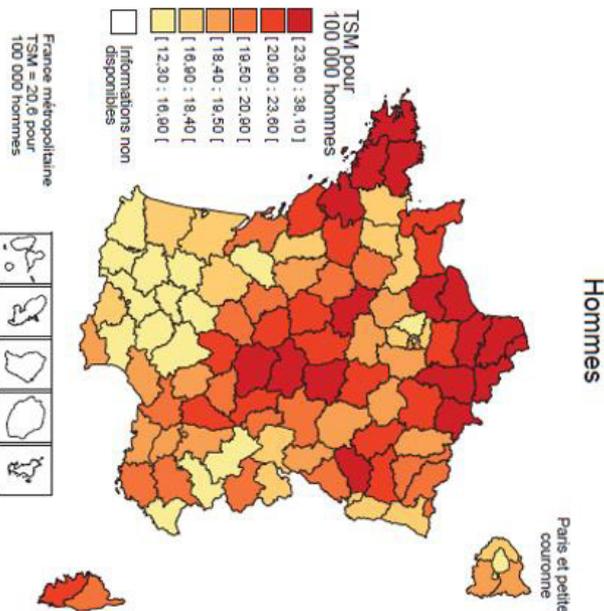


Note : Châtaux gardois comprend un quart des départements préalablement regroupés dans l'ordre décroissant de l'indicateur présent.
Champ : France entière (hors Mayotte), indicateur de 15 ans ou plus.
Sources : Enquêtes Emploi INSEE.

CARTE 2
Taux de pauvreté selon l'âge du référent fiscal en 2013 : comparaisons régionales (en quintiles)



Note : Châtaux gardois comprend un quart des départements préalablement regroupés dans l'ordre décroissant de l'indicateur présent.
Champ : France métropolitaine.
Source : Insee (taux de fiscalité (CJUS), OMF, CMU, DGF, INSEE).



Influence des facteurs socio-économiques sur le pronostic des cancers de la tête et du cou localement avancés traités par radio-chimiothérapie

RESUME

INTRODUCTION : Les facteurs socio-économiques de défavorisation sont associés à une incidence accrue des cancers de la tête et du cou. Notre objectif était de savoir si les facteurs socio-économiques individuels et écologiques influencent la survie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé devant être traités par une modalité de prise en charge lourde qu'est la radio-chimiothérapie.

MATERIEL ET METHODE : Les données socio-démographiques, cliniques et l'EDI (European Deprivation Index) ont été étudié dans une cohorte de patients traités au CHU d'Amiens par radio-chimiothérapie adjuvante ou exclusive. L'EDI est un indice écologique de défavorisation construit à partir de l'identification des besoins fondamentaux des personnes et leur analyse au sein d'unités géographiques nommées IRIS (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique).

RESULTATS : La cohorte a inclus 139 patients traités d'octobre 2012 à décembre 2015. La moyenne d'âge était de 60 ans. La survie globale était de 37.1 mois. L'analyse de l'EDI a pu être menée chez 121 patients. Les patients à la CMU (Couverture Maladie Universelle) avaient un pronostic significativement inférieur par rapport aux patients rattachés à la sécurité sociale ($p = 0.022$). Il y avait une tendance favorable chez les patients actifs ($p = 0.13$), vivant en couple ($p = 0.29$) et de sexe féminin ($p = 0.19$) mais ces résultats étaient non significatifs par manque de puissance. Le niveau d'éducation ne semblait pas influencer le pronostic ($p = 0.9$). Paradoxalement, la survie semblait meilleure chez les patients appartenant au groupe EDI 5 considéré comme le plus défavorisé ($p = 0.12$). Ce résultat « paradoxal » est en parti expliqué par un fort déséquilibre des effectifs au sein des groupes EDI. L'EDI n'avait pas d'influence sur les modalités de prise en charge ou de tolérance des traitements.

CONCLUSION : Etre sous le régime de la CMU est un facteur pronostic défavorable. Il faudra analyser précisément cette sous-population pour remédier aux facteurs qui péjorent le pronostic. Les autres facteurs démographiques (activité professionnelle, sexe, EDI) n'ont pas d'impact majeur sur le pronostic. L'efficacité de la prise en charge semble souffrir au moins en partie de la défavorisation socio-économique, même si cet impact est limité par l'organisation du système de soins français.

MOTS CLES : cancer de la tête et du cou, statut socio-économique, European Deprivation Index, radio-chimiothérapie

Influence of socio-economics factors on the prognosis of locally advanced head and neck cancer treated by radiochemotherapy

ABSTRACT

BACKGROUND : Socio-economic inequalities are associated with head and neck cancers incidence. Our purpose was to determine whether individual and ecological socio-economic factors influence the survival of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated by radio-chemotherapy, a burdensome treatment.

MATERIAL AND METHODS : Sociodemographic and clinical data and the European Deprivation Index (EDI) were studied in a cohort of patients treated by adjuvant or exclusive radiochemotherapy at University Hospital of Amiens. EDI is an ecological index of deprivation built from the identification of people's basic needs and their analysis within geographic units called IRIS (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique).

RESULTS : The cohort included 139 patients from October 2012 to December 2015. Median age was 60 years old. Overall survival was 37.1 months. EDI analysis could be performed in 121 patients. Patients with CMU (Couverture Maladie Universelle) had a significantly lower prognosis compared to patients on french social security system ($p = 0.022$). There was a favorable trend among active workers ($p = 0.13$), patients in couple ($p = 0.29$) and women ($p = 0.19$), but these results were not significant for lack of statistical power. The level of education did not seem to influence the prognosis ($p = 0.9$). Paradoxically, survival seemed better in patients belonging to the EDI 5 group, which is considered to be the most disadvantaged ($p = 0.12$). This "paradoxical" result is partly explained by a significant imbalance in the number of patients within each EDI group. EDI had no influence on treatment modalities or treatment tolerance.

CONCLUSION : Being register at CMU is an unfavorable prognostic factor. This subpopulation will need to be carefully analyzed to improve factors that affect the prognosis. Other demographic factors (employment status, sex, EDI) have no major impact on prognosis. The effectiveness of care seems to suffer partially from socio-economic deprivation, even if this impact is limited by the organization of the French health care system.

KEYWORDS : head and neck cancer, socio-economic status, European Deprivation Index, radio-chemotherapy