



HAL
open science

Étude prospective multicentrique de l'ototoxicité du cisplatine dans le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) : étude TOXICIS

Ilan Weizman

► **To cite this version:**

Ilan Weizman. Étude prospective multicentrique de l'ototoxicité du cisplatine dans le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) : étude TOXICIS. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03736454

HAL Id: dumas-03736454

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03736454v1>

Submitted on 2 Sep 2022

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020-2021

ÉTUDE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE L'OTOTOXICITE DU CISPLATINE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS
DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES (VADS) : ETUDE TOXICIS

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ :
Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) et chirurgie cervico-faciale

Par M. Ilan WEIZMAN

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE
Le : 02/09/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Professeur Sébastien SCHMERBER

Membres :

M. le Professeur Christian Adrien RIGHINI (directeur de thèse)

Mme le Docteur Raphaële QUATRE

Mme le Docteur Julie VILLA

M. le Docteur Edouard CHAUVET

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérard	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Remerciements

A mes maîtres

Monsieur le Professeur Sébastien SCHMERBER, président du jury

Veillez trouver ma reconnaissance pour votre expertise chirurgicale ainsi que vos conseils avisés partagés au cours de ces années d'internat.

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette soutenance.

Monsieur le Professeur Christian Adrien RIGHINI, directeur de thèse

Toute ma gratitude d'avoir dirigé ce travail pendant ces années et d'avoir assuré un recrutement efficace tout au long de l'inclusion.

Aux membres du jury

Mme le Docteur Raphaële QUATRE

Te demander d'être membre du jury était une évidence, depuis mes premiers pas dans la spécialité tu m'as accompagné, guidé, enseigné et vu évoluer. Merci pour ~~ta rigueur chir...~~ tout (leçon retenue 😊).

Mme le Docteur Julie VILLA

Merci d'accepter de juger mon travail de thèse, c'était un plaisir de collaborer avec vous pendant mon internat et la durée de l'étude.

M le Docteur Edouard CHAUVET

Je te remercie sincèrement d'avoir fait le déplacement pour assister et juger ce travail. Merci pour tes conseils avisés depuis les blocs d'otologie du CHU, le DU de chirurgie plastique de la face, un vrai plaisir de bosser avec toi.

A ma famille

Il y a 7 ans une page se tournait et je partais de Marseille direction Nice pour mon externat dans un seul but, celui de performer autant que possible pour réussir mon internat. Sans votre soutien indéfectible, rien de tout cela n'aurait été possible. Je mesure chaque jour la chance de n'avoir à me concentrer que sur mon travail afin que les résultats soient à la hauteur de mes ambitions.

Papa, tu as depuis toujours donné toute ton énergie pour nous permettre de poursuivre notre cursus sans considération de temps ou de fatigue qui n'est pas une option envisageable pour toi. Tu es et resteras notre modèle à tous de détermination, de réussite et d'intelligence.

Maman, pour tout l'amour que tu nous portes et le soutien dont tu nous témoignes dans tout ce qu'on entreprend, personne ne sera jamais aussi reconnaissant que tes enfants pour cette aide quotidienne et ces efforts pour notre confort. En espérant que dans un avenir proche vous vous concentrerez sur des nouveaux arrivants dans la famille.

Nathan, tu commences après moi, tu soutiens ta thèse avant moi et cette fois, c'est moi qui regarde et apprends de ton éloquence et l'aisance dont tu as fait preuve le jour de ta soutenance, je vais tenter de m'en inspirer pour aujourd'hui. Pour tous tes autres projets je serai toujours là pour te soutenir et t'apporter mon aide si j'en ai les capacités.

Sacha, ta détermination et ta volonté de poursuivre dans le sillage du commerce de papa forcent l'admiration, je sais que tu apporteras un regard neuf qui te permettra de performer et d'être épanoui. Pour tout le reste des aventures, je serai à tes côtés.

Aujourd'hui, à quelques jours de mes 30 ans, j'espère vous avoir rendu fiers de votre investissement quotidien et de l'affection que vous me témoignez.

Je vous aime

A mes belles sœurs Laurie et Hanna pour tout le bonheur que vous apportez dans la vie de mes frères.

Taty Co

Merci d'avoir fait le déplacement pour ce jour si important pour moi, c'est un honneur et un plaisir de savoir que tu es avec nous quoi qu'il arrive. Je t'aime fort

Gigi

Une rencontre inopinée sur le parking de la fac en P1 il y a maintenant 10 ans, quelques épreuves plus tard, quelques soirées éméchées et rien n'a changé. Ta place est dans la famille comme mon 3^{ème} frère.

Merci pour le soutien inconditionnel dont tu fais part depuis une décennie, sans compter ton coup de main pour la rédaction de cette thèse.

A ma belle famille

A peine quelques heures après des vacances incroyables entouré de personnes extraordinaires je rédige ces quelques mots qui ne sont pas grand-chose.

PYB pour le soutien moral, les relectures, les conseils d'experts je souhaite à chacun de nous une maîtrise de son art et d'avoir une carrière aussi épanouissante que la tienne. Notre objectif ultime étant d'obtenir un jour la reconnaissance de nos (beaux) pairs ...

Corinne pour ton accueil chaleureux en toutes circonstances, pour m'accuser d'être à la genèse de notre dérive stéatosique.

La team Marseille Dan et Anna pour votre goût prononcé pour des soirées kiffantes à Marseille, Grenoble ou ailleurs.

La team belge Hugo et Yaël pour ces discussions très intéressantes sur l'investissement DeFi et notre victoire autoproclamée pour les olympiades.

La British team Jeremy et Elia pour le grand coup de main que vous m'avez donné dans cette version anglophone de l'article et pour les apéros des célibataires dans la piscine.

Sans oublier tous les enfants Ely, Jill, Solal, Noa, Boaz qui sont une vraie source de bonheur, d'affection et parfois de décibels (parole de connaisseur...)

A tous ceux qui ont contribué à ma formation

Ihab : pour toutes nos discussions et ta disponibilité sans faille, tes nombreuses et larges antibiothérapies de l'espace mais surtout les magnifiques chirurgies endoscopiques que tu nous enseigne

Anne, Ludo et Jöelle pour ce semestre pédiatrique où le gros point noir reste éternellement ... les pédiatres

Mon semestre hors filière en CMF-plastique du Pr Giot : Dr Marzloff, Dr Deneubourg, Dr Delobaux, Dr Lafontaine pour les blocs intéressants.

A l'équipe formidable d'Annecy du Dr Angel, Dr Lagarde et le Dr Berta, pour un semestre incroyablement riche chirurgicalement et humainement. A l'équipe de Maxillo d'Annecy Pr Bettega, Dr Noyelles, Dr Bouchet, Dr Lartizien.

Aux neurochirurgiens d'Annecy pour leurs nuits blanches pendant les gardes. Mention spéciale pour le Dr Mendes après 6 mois qui me trouve « plutôt investi et calé en ORL pour un plasticien... »

A l'équipe de Chambéry du Dr Manipoud, Dr Guichard, Dr Filidoro et bientôt Dr Soula pour votre enseignement et votre aide. ~~Aux urgentistes de Chambéry~~

Au Pr Michel de rhino-sinusologie de la Conception pour la patience et la pédagogie dont vous avez fait preuve pendant ce trimestre. Au Dr Thomas Radulesco pour toutes les belles rhinoplasties.

Au Dr Alain Guenoun que j'admire depuis l'enfance et qui a fait naître chez moi cette vocation.

Au Dr Achache pour m'avoir fait confiance et avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Au Dr Laura Paschel présente dans l'amphi depuis la P1.

Aux assistants et chefs de clinique

Dr Christol Fabre, Dr Ashley Baguant, Dr Ludovic Giraud pour avoir été des supers co-internes et pour continuer cette relation amicale avec nous tout en nous permettant de progresser dans vos surspécialités respectives, sans oublier celle qui nous unit souvent (l'apéro).

Dr Marie Soula pour son aide dans le recrutement de patients à Chambé.

A mes co-internes

Parce que l'internat est difficile et qu'on peut se faire des co-internes qui deviennent des copains et avec qui on adore bosser et parce qu'un petit retour sur les pépites qui sortent dans les services nous fait toujours autant exploser de rire.

Mathieu pour ta répartie, ton goût pour le libéral, les belles chirurgies et délires à venir pendant ton assistanat qui approche à grand pas.

Claire D pour m'avoir accueilli lors de mon premier jour à Chambéry puis suivi pendant mon internat.

Noémie et Olivier pour vous avoir grillé dès le premier jour et tenu le secret tout ce temps.

J'ai hâte de bosser avec vous.

Adrien, Mathilde, Laura, Marin pour être chaud dès qu'on parle de sortir, pour avoir mis une ambiance terrible lors de ce congrès des Assises de Nice qui devient une institution. Judith et Emilie bien que vous n'ayiez pas encore eu l'occasion de me supporter 6 mois. Au très grand Dr Lagtoubi.

A ceux avec qui j'ai eu le plaisir de bosser en CMF-plastique : Nathan, Elias, Virginie, Sophie, Sanella.

Au Dr Leboucher qui a eu le courage de faire un semestre de chirurgie dans une maquette médicale pure.

Au Dr Furnon, Dr Ailhaud, Dr Gogo, Dr Girardet, Dr Magnier pour ce premier semestre Chambérien mémorable.

Au Dr Tremblay et Dr De Mazancourt pour leur bonne humeur légendaire et avoir insisté pour que je passe au bar fêter un anniversaire un soir d'été.

Aux Dr Jafiole et Dr Pelluet pour cette future union et votre amitié sincère.

A toutes les équipes paramédicales (IDE, AS, ASH) d'hospitalisation, de consultation, de bloc de tous les services dans lesquels je suis passé et que je n'oublie pas.

A Isabelle pour ton soutien et ton amitié sincère.

Tali

Maintenant que je sais que tu as lu attentivement tous les remerciements, tu peux te consacrer à la lecture de ton paragraphe tant attendu.

Pour tout le soutien, les encouragements depuis le début de cet internat périlleux et tous les merveilleux moments du quotidien, je ne te remercierai jamais assez. La dernière page de ce travail marque (enfin) le début du reste de notre nouvelle vie à deux ... Je t'aime

Table des matières

ÉTUDE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE L'OTOTOXICITE DU CISPLATINE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES (VADS) : ETUDE TOXICIS	- 20 -
INTRODUCTION	- 20 -
MATERIEL ET METHODE	- 21 -
Participants	- 23 -
Administration du cisplatine	- 24 -
Tests auditifs	- 24 -
Radiothérapie	- 25 -
Considérations statistiques	- 25 -
RESULTATS	- 26 -
Population	- 26 -
Objectif principal	- 29 -
Objectifs secondaires	- 30 -
Analyse post hoc	- 31 -
DISCUSSION	- 32 -
CONCLUSION	- 34 -
REMERCIEMENTS	- 34 -
REFERENCES	- 34 -

PROSPECTIVE MULTICENTRE STUDY OF THE OTOTOXICITY OF CISPLATIN IN THE TREATMENT OF CANCERS OF THE UPPER AERODIGESTIVE TRACT (VADS): TOXICIS STUDY	- 38 -
INTRODUCTION	- 38 -
MATERIAL AND METHODS	- 40 -
PARTICIPANTS	- 41 -
Administration of cisplatin	- 42 -
Hearing tests	- 42 -
Radiotherapy	- 43 -
Statistical Considerations	- 44 -
RESULTS	- 45 -
Population	- 45 -
Primary objective	- 48 -
Secondary objectives	- 49 -
Post hoc analysis	- 50 -
DISCUSSION	- 51 -
CONCLUSION	- 53 -
REFERENCES	- 53 -

Table des illustrations et figures

Tableau 1 - Caractéristiques de la population

Tableau 2 - Données cliniques des patients entre V1 et V2

Tableau 3- Analyse fréquentielle, test t Student apparié

Table 4 - Baseline characteristics of the patients

Table 5 - Clinical characteristics before and after treatment

Table 6 - Frequencies analyse, t paired Student

Figure 1 - Flow Chart

Figure 2 - Répartition de l'ototoxicité dans l'étude selon la CTCAE v5.0

Figure 3 - Différences des seuils auditifs (dB) entre V1 et V2, en valeur absolue

Figure 4- Courbe ROC 6kHz

Figure 5 - Courbe ROC 8kHz

Figure 6 - Flow Chart

Figure 7 - Ototoxicity repartition according to CTCAE v5.0

Figure 8 - Auditory threshold differences before and after treatment

Figure 9- ROC curve 6kHz

Figure 10 – ROC curve 8kHz

Résumé

Introduction

L'arsenal thérapeutique des cancers ORL comprend en fonction du stade de la maladie, des atteintes ganglionnaires ainsi que des données anatomo-pathologiques : la chirurgie, la radiothérapie (RT) et la chimiothérapie (CT) comportant souvent des sels de platine et notamment du cisplatine. A l'exception de la chirurgie, les autres traitements sont ototoxiques et engendrent des surdités neurosensorielles. L'objectif principal de l'étude était d'analyser la relation entre l'administration du cisplatine et la survenue d'une surdité neurosensorielle à 3 mois, lors du traitement des patients atteints d'un carcinome des VADS.

Matériel et méthodes

Les analyses étaient réalisées en multivariées pour prendre en compte la dose cumulée de cisplatine et de rayons reçue par cochlée. Les comparaisons utilisaient le test de Student apparié sur l'audiogramme avant et après traitement pour les 8 fréquences différentes. Compte tenu de la multiplicité des modèles, $p < 0.05$ définissait un effet tendanciel, et $p < 0,003$ une significativité.

Résultats

Sur les 41 patients analysés dans notre série, au total 56,1% (n = 23) ont présenté une toxicité auditive d'après la CTCAE v5.0. En analyse appariée, sur l'oreille droite, on retrouve un effet tendancieux de la baisse auditive à partir de 2 kHz ($p = 0,0139$), cette baisse était significative dans les fréquences aiguës 6 kHz ($p < 0,0001$), 8 kHz ($p < 0,0001$).

Sur l'oreille gauche, on retrouvait un effet tendancieux à partir de 250 Hz ($p = 0,022$), cette baisse était significative dans les fréquences aiguës 6 kHz ($p = 0,001$), 8 kHz ($p < 0,0001$).

Conclusion

Notre étude prospective multicentrique conduite sur 41 patients rapporte une perte auditive cliniquement pertinente (>15dB) et significative chez 56,1% des patients, prédominant sur les fréquences aiguës (6kHz-8kHz) 3 mois après l'administration de cisplatine au cours du traitement des cancers des VADS. La valeur initiale de seuils auditifs préthérapeutique semble déterminante pour décrire la toxicité auditive post thérapeutique des patients. Nous suggérons, le seuil de 52,5dB comme ayant une valeur prédictive cliniquement pertinente lors de l'audiogramme avant traitement. D'autres études prospectives dédiées sur un plus large effectif permettraient de confirmer cette piste.

Abstract

Introduction

The therapeutic arsenal for ENT cancers includes (depending on the stage of the disease), lymph node involvement (including anatomical and pathological data), surgery, radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT), often involving salts of platinum and in particular cisplatin. With the exception of surgery, other treatments are ototoxic and cause sensorineural hearing loss. The main objective of the study was to analyse the relationship between the administration of cisplatin and the onset of sensorineural hearing loss at 3 months, during treatment of patients with VADS carcinoma.

Material and methods

Multivariate analyses were performed to include the cumulative dose of cisplatin and x-ray dose received by the cochlea. Audiometric comparisons used Student's t test (paired) before and after treatment for the 8 different frequencies. Given the potential confound of multiple comparisons, we describe a p-value below 0.05 as a trend, and a p-value below 0.003 as statistically significant (Bonferroni correction) (13).

Results

Of the 41 patients analysed in our series, a total of 56.1% presented hearing toxicity based on CTCAE v5.0. In paired analysis, for the right ear, we found a trend towards a decrease in hearing at 2 kHz ($p = 0.0139$); this decrease was significant at high frequencies including 6 kHz ($p < 0.0001$) and 8 kHz ($p < 0.0001$). For the left ear, we found a trend towards a decrease in hearing at 250 Hz ($p = 0.022$); this decrease was also significant at high frequencies [6 kHz ($p = 0.001$) and 8 kHz ($p < 0.0001$)].

Conclusion

Our prospective multicentre study conducted on 41 patients reports a clinically significant hearing loss (> 15dB) in 56.1% of patients predominantly affecting high frequencies (6kHz-

8kHz) 3 months after administration of cisplatin during the treatment of VADS cancers. The initial value of pre-treatment hearing thresholds seems to be decisive in predicting post-treatment auditory toxicity. We therefore suggest that the threshold of 52.5dB in the pre-treatment audiogram could represent a clinically relevant predictor. The development of a reliable and validated statistical prediction model would make it possible to predict the risk of hearing loss due to treatment.

Étude prospective multicentrique de l'ototoxicité du cisplatine dans le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) : étude TOXICIS

Introduction

La sphère ORL est une zone anatomique complexe qui régit plusieurs fonctions vitales essentielles telles que la respiration, la mastication, la déglutition, la phonation et l'audition qu'il convient de prendre en compte dans la prise en charge des pathologies ORL.

Chaque année, environ 680 000 nouveaux cas de cancers des voies aériennes digestives supérieures (VADS) sont diagnostiqués dans le monde(1), dont 90% sont des carcinomes liés à l'intoxication alcool tabagique. L'espérance de vie des patients atteints est en augmentation et le pronostic est meilleur chaque année. Ainsi l'amélioration de la qualité de vie des patients traités pour un carcinome des VADS passe par la diminution des effets secondaires liés aux traitements proposés. En particulier l'ototoxicité qui se manifeste par l'apparition d'une surdité, d'acouphènes ou de vertiges.

L'arsenal thérapeutique des cancers ORL comprend en fonction du stade de la maladie, des atteintes ganglionnaires ainsi que des données anatomo-pathologiques : la chirurgie, la radiothérapie (RT) et la chimiothérapie (CT) comportant souvent des sels de platine et notamment du cisplatine.

Ces dernières RT et CT peuvent être associées, on parle de chimioradiothérapie concomitante (CRT) en cas de résection R1, de rupture capsulaire ganglionnaire, de présence d'embols vasculaires ou d'engainements périnerveux. A l'exception de la chirurgie, les autres traitements sont ototoxiques et engendrent des surdités neurosensorielles.

Les mécanismes décrits chez l'homme sont une destruction de l'organe de Corti ainsi qu'une atrophie du nerf vestibulo-cochléaire radio-induite sur l'os temporal(2-4).

Le cisplatine est une substance alkylante dont les effets secondaires sont connus au niveau systémique. Il est pourvoyeur de nausées, vomissements, de néphrotoxicité, myélotoxicité, neurotoxicité et ototoxicité.

Ainsi, le cisplatine engendre une accumulation d'espèces réactives de l'oxygène, en particulier l'ion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , en stimulant la production

ou en inhibant les différents systèmes cellulaires (cascades enzymatiques) antioxydants au niveau cochléaire(5–9).

La destruction des cellules ciliées externes depuis la base de la cochlée jusqu'à l'apex cochléaire explique l'atteinte des fréquences initialement aiguës (>4000Hz) puis graves avec une toxicité cumulative de type dose dépendante dont l'incidence est rapportée jusqu'à 72% selon certaines séries(2,10).

La surdité induite est neurosensorielle, bilatérale et irréversible, même à l'arrêt du traitement. Il est donc indispensable en pratique clinique pour le praticien de détecter l'atteinte cochléaire précocement afin de limiter au maximum le retentissement audiolinguistique sur les fréquences conversationnelles par des modifications du protocole de traitement. En routine le patient bénéficie avant chimiothérapie d'un bilan audiométrique complet comprenant un examen clinique, un audiogramme tonal liminaire de 250Hz jusqu'à 8000Hz, une tympanométrie et le recueil des oto-émissions acoustiques provoquées.

L'objectif principal de l'étude était d'analyser la relation entre l'administration du cisplatine et la survenue d'une surdité neurosensorielle à 3 mois, lors du traitement des patients atteints d'un carcinome des VADS.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient a) de mesurer la perte auditive induite, b) de déterminer la fréquence de survenue d'acouphènes chez les patients traités par cisplatine ou de l'évolution de ces derniers s'ils étaient déjà présents.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude élaborée avec le soutien du centre d'investigation clinique (CIC) du CHU de Grenoble, de type observationnelle, prospective, de cohorte, multicentrique, dans le cadre d'un protocole de soins courants, correspondant à une recherche n'impliquant pas la personne humaine, pour laquelle les patients ont reçu une lettre d'information en amont de la participation lors de la consultation pré-thérapeutique, le consentement pouvant être

retiré à tout instant de l'étude. L'étude a été déclarée à la CNIL (2205066 v 0). L'étude TOXICIS a été conduite suivant les recommandations des critères STROBE(11).

Le critère de jugement principal était l'apparition d'une surdité neurosensorielle à 3 mois de la fin du traitement par cisplatine : la définition utilisée dans l'étude est celle de la Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5 (CTCAE v5.0), à savoir : pour le Grade 1 la perte depuis l'examen réalisé à V1 puis à V2, de >15dB en moyenne sur 2 fréquences contiguës sur au moins 1 oreille recueillie lors de l'audiogramme tonal liminaire sur les fréquences à 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz et 8000 Hz. Pour le Grade 2 la perte depuis l'examen réalisé à V1 puis à V2, de >25dB en moyenne sur 2 fréquences contiguës sur au moins 1 oreille recueillie lors de l'audiogramme tonal liminaire sur les fréquences à 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz et 8000 Hz. Pour le Grade 3 la perte depuis l'examen réalisé à V1 puis à V2, de >25dB en moyenne sur 3 fréquences contiguës sur au moins 1 oreille recueillie lors de l'audiogramme tonal liminaire sur les fréquences à 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz et 8000 Hz. Pour le grade 4, l'audition le seuil auditif devait être <80dB sur les fréquences au-delà de 2000 Hz ou une audition non utile.

En analyse post hoc, nous avons réalisé a) une analyse en modèle mixte avec en facteur dépendant la différence entre les deux audiogrammes, et en facteurs indépendants fixes la dose de chimio, la dose de rayonnement, la valeur de l'audiogramme à la première visite (V1) et l'oreille droite ou gauche, et en effet aléatoire, le patient ; b) des courbes ROC afin de déterminer un pattern audiométrique à risque d'ototoxicité cliniquement pertinent (perte de 15 dB de la fréquence concernée).

Les patients étaient recrutés dans le centre hospitalier où ils consultaient les médecins référents de cancérologie ORL, oncologie médicale ou radiothérapie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui décidait du plan de traitement.

Le protocole de l'étude, son déroulement ainsi que l'analyse statistique des résultats ont été conduits exclusivement par les auteurs de l'étude sans intervention d'un tiers extérieur. L'ensemble des auteurs ont approuvé la version finale du manuscrit.

Le suivi habituel en cancérologie des VADS consiste en un examen clinique standard comportant un interrogatoire, le recueil de signes fonctionnels ORL et un examen physique comportant en particulier une otoscopie bilatérale réalisée par un médecin ORL.

Les examens systématiquement réalisés lors d'un traitement par chimiothérapie à base de sels de platine sont un audiogramme tonal (conduction aérienne et osseuse) et vocal, un tympanogramme, un recueil des otoémissions conformément aux recommandations en vigueur.

Dans le cadre de l'étude nous avons donc appliqué les recommandations de manière protocolaire en réalisant 2 visites : V1 qui était la consultation pré thérapeutique, V2 qui était la consultation de fin de traitement.

Participants

La population étudiée était constituée de l'ensemble des patients pris en charge dans un centre de référence de traitement des cancers des VADS à Grenoble (CHUGA), Chambéry (CHMS) ou Annecy (CHANGE) pendant la période du 1^{er} Octobre 2020 au 30 Septembre 2021, la durée de participation de chaque patient était de 3 mois. Il y avait 1 médecin investigateur par centre.

Les patients inclus consécutivement présentaient les critères suivants : âge >18ans, présentant un carcinome des VADS prouvé histologiquement, traitement par cisplatine décidé en RCP.

Les critères d'exclusion de l'étude étaient : retrait de consentement, antécédents otologiques autres que otites non compliquées dans l'enfance, sujet incapable de communiquer ou de comprendre les consignes, sujet déjà traité par cisplatine pour un cancer ou traité par radiothérapie pour une première localisation des VADS, l'impossibilité pour le sujet de se présenter à l'ensemble des consultations, l'évolution de la pathologie qui contre indiquait le traitement par chimiothérapie.

Administration du cisplatine

Les patients ont reçu le cisplatine par voie intraveineuse, selon un des schémas d'administration suivants :

- Cisplatine 80 mg/m² J1, J22, J43
- Cisplatine 100 mg/m² J1, J22, J43
- Cisplatine hebdomadaire 40 mg/m²
- TPF Cisplatine 75 mg/m²
- Cetuximab Cisplatine 100 mg/m²
- Cisplatine 100 mg/m² 5FU Cetuximab J1, J8, J15

Afin de s'affranchir du mode d'administration, la dose cumulée de cisplatine était retenue.

Tests auditifs

Chacune de ces consultations faisait l'objet d'une fiche de recueil de données par l'intermédiaire d'une consultation standardisée auprès du médecin ORL du service qui a réalisé un interrogatoire à la recherche de signes fonctionnels ORL comme une hypoacousie subjective, des acouphènes sur une échelle numérique notée de 0 à 10, des vertiges, ainsi que l'examen otoscopique complété par un tympanogramme (Impedance Audiometer AT235).

Chaque patient bénéficiait d'un audiogramme tonal en conduction aérienne (CA) et osseuse (CO) aux fréquences 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz avec un audiomètre « Clinical Audiometer AC40 » double canaux (GN otometrics France), puis vocal avec une liste de Fournier, ainsi que les otoémissions provoquées (Otodynamics EZ-screen 2) à différentes fréquences 1000 Hz, 1500 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz par le personnel paramédical (infirmière de consultation ou audioprothésiste) ou médical du service qui ne disposaient pas du traitement reçu par le patient ni des audiogrammes antérieurs. Les examens audiométriques étaient réalisés avec masquage si nécessaire. En cas de données manquantes pour les otoémissions à la consultation initiale, elles étaient considérées comme absentes.

Les examens étaient validés par la suite par le médecin ORL investigateur qui donne son accord quant à la reproductibilité et l'interprétabilité des examens réalisés lors de la consultation.

L'ensemble des informations étaient consignées dans un cahier d'observation informatique, sécurisé anonymisé.

Radiothérapie

Les délimitations des cochlées étaient réalisées par un praticien sénior sans connaissance préalable de l'audiogramme avant traitement.

Considérations statistiques

Les variables qualitatives et quantitatives sont respectivement décrites par leurs effectifs et pourcentages, leurs moyennes, écarts types, médianes et espaces interquartiles. Le critère principal, était le taux de surdité neurosensorielle à 3 mois.

Les analyses étaient réalisées en multivariées pour prendre en compte la dose cumulée de cisplatine et de rayons reçue par cochlée.

Les comparaisons utilisaient le test de Student apparié sur l'audiogramme avant et après traitement pour les 8 fréquences différentes. Compte tenu de la multiplicité des modèles, $p < 0.05$ définissait un effet tendanciel, et $p < 0,003$ une significativité.

Nous avons utilisé également le test de de Fischer pour les données qualitatives. Le nombre de sujets nécessaire ($n=32$) était calculé pour montrer une différence significative de la perte de 15dB entre V1 et V2, en one tailed avec une puissance statistique fixée à 90%. Le seuil de 5% a été retenu comme risque de 1ère espèce dans les comparaisons réalisées entre les groupes en appliquant la correction de Bonferroni(13). Les analyses étaient réalisées en **per protocole** par la cellule data du CHU de Grenoble, pour tous les calculs, le logiciel statistique Stata version 15, était utilisé.

Résultats

Population

Lors de l'étude TOXICIS, nous avons inclus 54 patients, 4 sont décédés, 1 patient avait retiré son consentement et 8 patients n'avaient pas reçu de cisplatine. Donc 41 patients ont été inclus dans l'analyse.

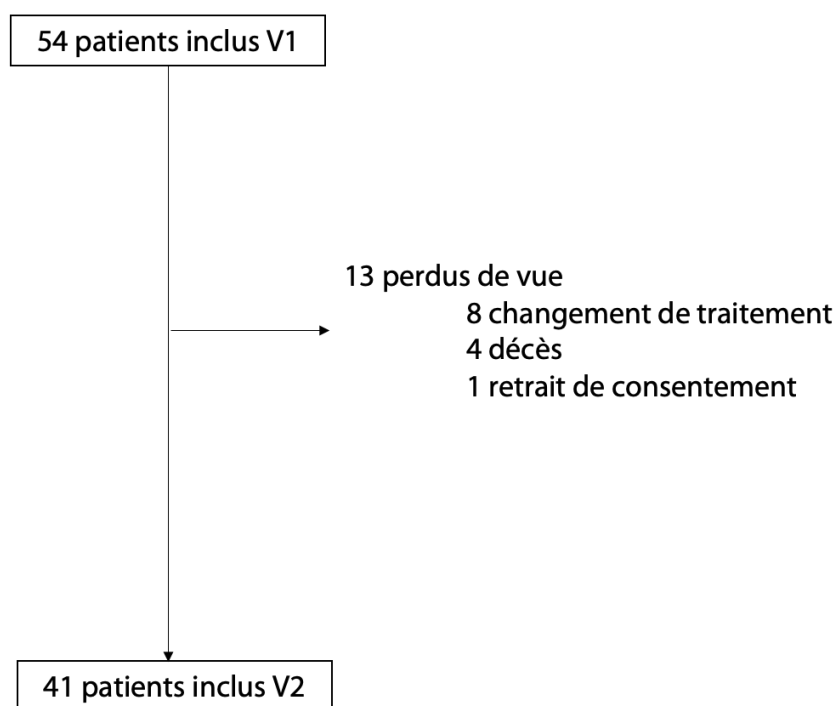


Figure 1 - Flow Chart

Les caractéristiques de la population sont décrites dans le Tableau 1. Les patients avaient un âge moyen de 59,7 ans (SD = 9,8), 66% (n = 27) des patients étaient des hommes, la dose moyenne reçue de cisplatine est de 440,3mg (SD = 185,7) et les doses moyennes de radiothérapie reçues sur les cochlées droite et gauche sont respectivement 8,51 Gy (SD = 11,49) et 9,13 Gy (SD = 10,95). L'otoscopie droite était normale chez 100% des patients (n = 41), l'otoscopie gauche était normale chez 97,6% des patients (n = 40), 2,4% des patients (n = 1) présentait une perforation à la suite d'une pose de T-tube pour une otite séromuqueuse ; 7,3% des patients (n = 3) présentaient des vertiges lors de V1, 22% des patients (n = 9) décrivaient des acouphènes estimés à une intensité de 3,3/10 en moyenne.

Tableau 1 - Caractéristiques de la population

Âge (années)	Moyenne	59,7	[49,9 ; 69,5]
	Médiane	61	[54 ; 68]
	Minimum	31,0	
	Maximum	74,0	
Dose cumulée cisplatine (mg)	Moyenne	440,3	[254,6 ; 626]
	Médiane	477,9	[333,4 ; 560]
	Minimum	75	
	Maximum	1004	
Dose moyenne cochléaire reçue (Gy)	Oreille droite	8,52	[SD 11,49]
	Oreille gauche	9,14	[SD 10,95]
		<u>n = 41</u>	<u>(%)</u>
Genre	M	27	65,9
	F	14	34,1
Localisation tumorale	ADP en apparence primitive	2	4,9
	Nasopharynx	6	14,6
	Oropharynx	12	29,3
	Cavité buccale	14	34,1
	Hypopharynx	2	4,9
	Larynx	5	12,2
Classification T	T0	2	4,9
	T1	8	19,5
	T2	12	29,3
	T3	11	26,8
	T4	8	19,5
Classification N	N0	2	4,9
	N1	11	26,8
	N2a	3	7,3
	N2b	10	24,4
	N2c	4	9,8
	N3a	2	4,9
	N3b	9	22,0

Il n'existait aucune différence significative entre V1 et V2 pour les caractéristiques des patients, les données sont décrites dans le Tableau 2.

Tableau 2 - Données cliniques des patients entre V1 et V2

		n = 41	V1		V2		p value	Test utilisé
			n	(%)	n	(%)		
Otoscopie	Oreille droite	Normale	41	100	40	97,6	1	Fisher
		Otite sero-muqueuse	0	0	1	2,4		
		Atelectasie	0	0	0	0		
		Perforation	0	0	0	0		
	Oreille gauche	Normale	40	97,6	41	100	1	
		Otite sero-muqueuse	0	0	0	0		
		Atelectasie	0	0	0	0		
		Perforation	1	2,4	0	0		
Tympanogramme	Oreille droite	Normal	40	97,6	38	92,7	0,74	Fisher
		Plat	0	0	2	4,9		
		Décalé	1	2,4	1	2,4		
		Fuite	0	0	0	0		
	Oreille gauche	Normal	38	92,7	39	95,1	1	
		Plat	0	0	0	0		
		Décalé	2	4,9	2	4,9		
		Fuite	1	2,4	0	0		
Otoémissions spontanées	Oreille droite	Présentes	15	36,6	13	31,7	0,82	Fisher
		Absentes	26	63,4	28	68,3		
	Oreille gauche	Présentes	12	29,3	13	31,7	1	
		Absentes	29	70,7	28	68,3		
Vertiges	Oui	3	7,3	6	14,6	0,48	Fisher	
	Non	38	92,7	35	85,4			
		n = 41	n	Moyenne	n	Moyenne		
Acouphènes	Oui		9	3,3	11	3,9	0,8	Fisher
	Non		32	0	30	0		

Objectif principal

Sur les 41 patients analysés dans notre série, au total 56,1% (n = 23) ont présenté une toxicité auditive, 12,2% (n = 5) ont présenté une toxicité de Grade 1, 22% (n = 9) ont présenté une toxicité de Grade 2, 22% (n = 9) ont présenté une toxicité de Grade 3 d'après la CTCAE v5.0. Aucun n'a présenté de toxicité de Grade 4.

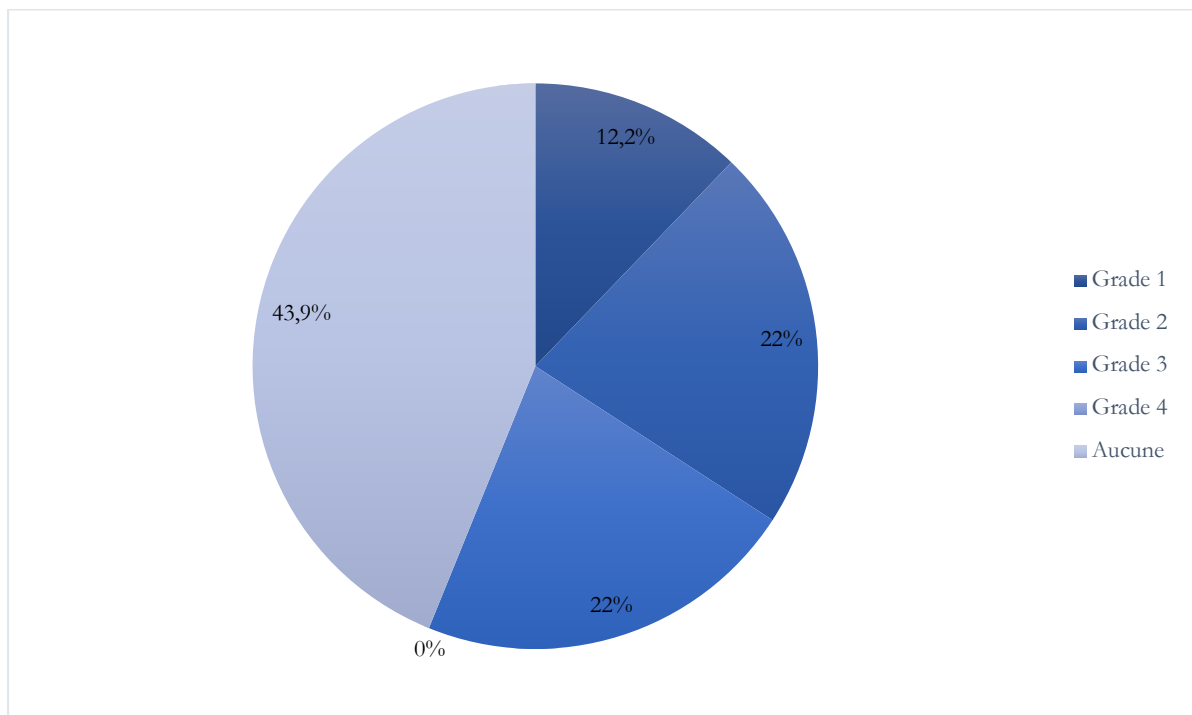


Figure 2 - Répartition de l'ototoxicité dans l'étude selon la CTCAE v5.0

En analyse appariée, sur l'oreille droite, on retrouve un effet tendancieux de la baisse auditive à partir de 2 kHz ($p = 0,0139$), cette baisse était significative dans les fréquences aiguës 6 kHz ($p < 0,0001$), 8 kHz ($p < 0,0001$).

Sur l'oreille gauche, on retrouvait un effet tendancieux à partir de 250 Hz ($p = 0,022$), cette baisse était significative dans les fréquences aiguës 6 kHz ($p = 0,001$), 8 kHz ($p < 0,0001$).

Objectifs secondaires

La perte auditive moyenne sur les oreilles droite et gauche à 8 kHz étaient respectivement de 13,9 dB ($SD = 19,3$) et 14,5 dB ($SD = 18,6$), à 6 kHz de 13 dB ($SD = 17,9$) et 10,5 dB ($SD = 18,8$). Les valeurs de la différence auditive après le traitement en fonction des fréquences sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3- Analyse fréquentielle, test t Student apparié

	Différence moyenne	Déviati on standard	[IC 95%]	p value	Sig
OD 250 (Hz)	-1,1	8,7	[-5,5 ; 1,6]	0,424	
OD 500 (Hz)	-2,1	8,9	[-4,9 ; 0,7]	0,146	
OD 1 (kHz)	-3,0	9,7	[-6,1 ; 0]	0,052	
OD 2 (kHz)	-5,0	12,4	[-8,9 ; -1,1]	0,014	**
OD 3 (kHz)	-5,6	14,5	[-10,2 ; -1,0]	0,018	**
OD 4 (kHz)	-6,6	18,7	[-12,5 ; -0,7]	0,030	**
OD 6 (kHz)	-13,0	17,9	[-18,7 ; -7,4]	p<0,0001	***
OD 8 (kHz)	-13,9	19,3	[-20 ; -7,8]	p<0,0001	***
OG 250 (Hz)	-3,3	8,8	[-6,1 ; -0,5]	0,022	**
OG 500 (Hz)	-3,2	8,9	[-6 ; -0,4]	0,028	**
OG 1 (kHz)	-2,0	7,8	[-4,4 ; 0,5]	0,118	
OG 2 (kHz)	-3,8	11,6	[-7,4 ; -0,1]	0,043	**
OG 3 (kHz)	-4,6	11,9	[-8,4 ; -0,9]	0,017	**
OG 4 (kHz)	-5,6	16,1	[-10,7 ; -0,5]	0,032	**
OG 6 (kHz)	-10,5	18,8	[-16,4 ; -4,5]	0,001	***
OG 8 (kHz)	-14,5	18,6	[-20,4 ; -0,6]	p<0,0001	***

***p<0,0003 ; **p<0,05

Différences de seuils auditifs entre V1 et V2

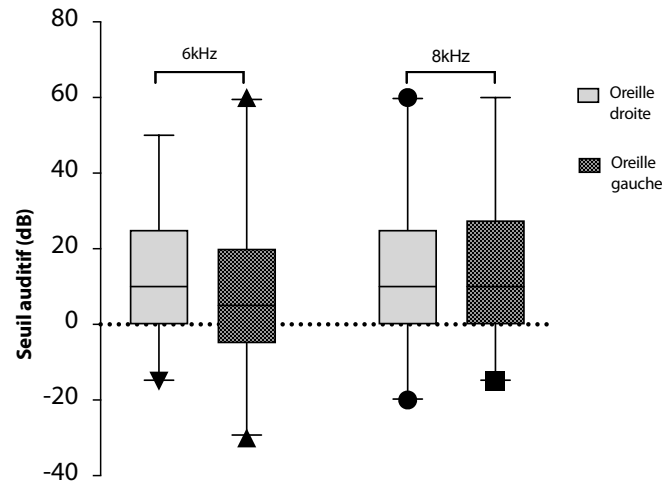


Figure 3 - Différences des seuils auditifs (dB) entre V1 et V2, en valeur absolue

Les patients présentant des acouphènes étaient $n = 11$ lors de V2 avec une intensité moyenne de 3,9, l'augmentation de l'intensité et de l'effectif de patients présentant des acouphènes était non significative ($p = 0,8$).

Analyse post hoc

L'analyse en modèle mixte a montré que la valeur de l'audiogramme à V1 est statistiquement significative pour expliquer la perte auditive lors de V2 ($p < 0,006$). Les courbes ROC réalisées à 6 kHz et 8 kHz ont retrouvé une valeur seuil de l'audiogramme à 52,5 dB expliquant une perte auditive d'au moins 15dB avec des $Se_{(6kHz)} = Se_{(8kHz)} = 0,56$, $Sp_{(6kHz)} = 0,92$ et $Sp_{(8kHz)} = 0,80$.

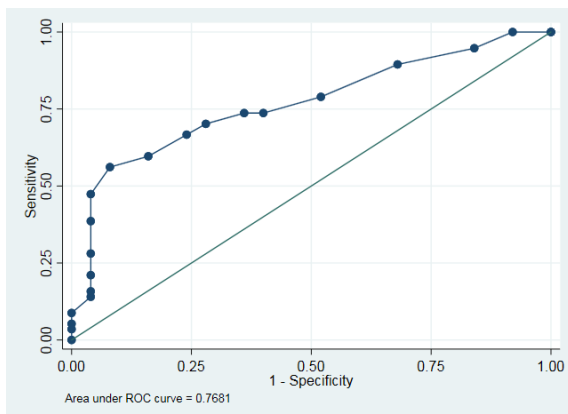


Figure 4 - Courbe ROC 6kHz

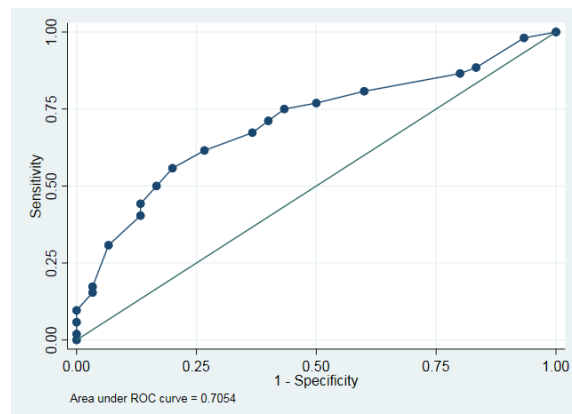


Figure 5 - Courbe ROC 8kHz

Discussion

Notre étude prospective multicentrique menée sur 41 patients a observé une toxicité auditive à 3 mois du traitement chez 56,1% des patients.

Nous suggérons également un seuil de 52,5dB comme ayant une valeur prédictive dans les hautes fréquences.

De nombreux auteurs décrivent des classifications de l'ototoxicité des traitements (ASHA, Brock, TUNE...)(14), certaines sont en pratique difficiles à utiliser en routine. Dans le cadre de notre étude de soins courants, les fréquences testées lors des audiogrammes sont comprises entre 250 Hz et 8 kHz, rendant difficile l'utilisation de nouvelles échelles de Theunissen et al. qui utilisent les seuils supra liminaires ; nous avons donc décidé de prendre en compte la CTCAE v5.0 pour le critère de jugement principal en admettant une erreur de mesure intra-individuelle de 5dB liée à la répétition des mesures. Le temps de suivi court des patients permet de s'affranchir de l'effet de la presbyacousie sur la surdité neurosensorielle ainsi que des effets secondaires de la radiothérapie qui apparaissent à long terme(3,7,15–18). Les analyses étaient réalisées par patient en apparié en tenant compte de la répétition des mesures. L'incidence de la surdité neurosensorielle induite par le cisplatine est donc plus faible que dans d'autres séries pour plusieurs raisons : le temps de suivi et de réévaluation des patients à 3 mois seulement après le traitement, les critères plus stricts et validés de la CTCAE v5.0 prenant en compte les fréquences jusqu'à 8kHz.

Une récente revue de la littérature rapportait une augmentation significative de l'incidence de surdité neurosensorielle d'environ $42\pm 3\%$ lors d'une irradiation cochléaire $>47\text{Gy}$. L'augmentation de cette surdité radio-induite est dose dépendante, pour limiter ce risque, les sociétés savantes avaient limité la dose cochléaire à $<40\text{Gy}$ en cas de radiothérapie exclusive, $< 10\text{ Gy}$ en cas de radiochimiothérapie concomitante dans les référentiels(12). Dans notre étude les doses reçues sur les cochlées étaient inférieures au seuil recommandé, on considère ainsi la part de l'ototoxicité radio-induite comme négligeable.

La normalité de l'examen clinique permet de simplifier le recueil des données audiométriques en s'affranchissant de la conduction osseuse et de tester simplement la conduction aérienne comme c'est déjà le cas en routine dans les hautes fréquences.

Notre étude comporte certaines limites, en premier lieu la taille de l'effectif $n = 41$ ne nous permet pas de réaliser des analyses multivariées pour mettre en évidence de façon significative l'ensemble des facteurs confondants pouvant influencer la perte auditive comme l'âge, la dose de radiothérapie reçue sur la cochlée. Le temps de suivi à court terme (3 mois) sous-estime les effets secondaires du traitement par radiothérapie, l'absence de contrôle audiométrique entre chaque cure de cisplatine aurait pu expliquer la réponse individuelle. La qualité de vie des patients n'est pas évaluée dans notre étude, même s'il est admis dans les différentes classifications qu'une différence de 15 dB a un impact significatif sur le confort auditif dans les environnements bruyants(19).

Malgré la taille de l'échantillon, les analyses post hoc retrouvent une valeur de départ de l'audiogramme statistiquement significative pour expliquer la perte auditive dans les fréquences aiguës, suggérant une interaction forte entre ces 2 données. Ces données corroborent les résultats d'autres auteurs.

Le seuil de cut-off à 52,5 dB n'est pas généralisable aux fréquences conversationnelles et il serait pertinent de développer un modèle prédictif fiable de l'audition pour les patients traités par radiochimiothérapie. En l'absence de thérapie pharmacologique validée chez l'homme, la prévention reste le traitement de référence de l'ototoxicité chimio-induite(20). Le développement d'un modèle de prédiction statistique fiable et validé permettrait d'anticiper, de prévenir le patient et l'oncologue afin de discuter de l'existence de solutions de réhabilitation auditive ou de l'alternative pour le contrôle de la maladie.

Conclusion

Notre étude prospective multicentrique conduite sur 41 patients rapporte une perte auditive cliniquement pertinente (>15dB) et significative chez 56,1% des patients, prédominant sur les fréquences aiguës (6kHz-8kHz) 3 mois après l'administration de cisplatine au cours du traitement des cancers des VADS. La valeur initiale de seuils auditifs préthérapeutique semble déterminante pour décrire la toxicité auditive post thérapeutique des patients. Nous suggérons, le seuil de 52,5dB comme ayant une valeur prédictive cliniquement pertinente lors de l'audiogramme avant traitement. D'autres études prospectives dédiées sur un plus large effectif permettraient de confirmer cette piste.

Remerciements

Dr Adrien Ferney, Dr Mathilde Rausch, Dr Laura Tissot, Dr Claire Ducroz

Références

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA CANCER J CLIN. 2018;31.
2. Paken J, Govender CD, Pillay M, Sewram V. Cisplatin-Associated Ototoxicity: A Review for the Health Professional. Journal of Toxicology. 2016;2016:1-13.
3. Ho WK, Wei WI, Kwong DL, Sham JS, Tai PT, Yuen AP, et al. Long-term sensorineural hearing deficit following radiotherapy in patients suffering from nasopharyngeal carcinoma: A prospective study. Head Neck. sept 1999;21(6):547-53.

4. Moretti JA. Sensori-Neural hearing loss following radiotherapy to the nasopharynx. *The Laryngoscope*. 1976;86(4):598-602.
5. Sheth S, Mukherjea D, Rybak LP, Ramkumar V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Otoprotection. *Front Cell Neurosci*. 27 oct 2017;11:338.
6. Young Y-H. Irradiated ears in nasopharyngeal carcinoma survivors: A review. *The Laryngoscope* [Internet]. 6 janv 2019 [cité 6 janv 2019];0(0). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.27303>
7. Chi F-H, Young Y-H. Inner ear deficits in irradiated nasopharyngeal carcinoma survivors. *Laryngoscope*. nov 2015;125(11):2565-71.
8. Chan SL, Ng LS, Goh X, Siow CH, Goh HL, Goh BC, et al. Time course and clinical characterization of cisplatin-induced ototoxicity after treatment for nasopharyngeal carcinoma in a South East Asian population. *Head Neck*. juill 2018;40(7):1425-33.
9. Laurell G, Engström B, Hirsch A, Bagger-Sjöbäck D. Ototoxicity of cisplatin. *International Journal of Andrology*. 1987;10(1):359-62.
10. Theunissen EAR, Bosma SCJ, Zuur CL, Spijker R, Baan S van der, Dreschler WA, et al. Sensorineural hearing loss in patients with head and neck cancer after chemoradiotherapy and radiotherapy: A systematic review of the literature. *Head & Neck*. 2015;37(2):281-92.
11. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

- statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. avr 2008;61(4):344-9.
12. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2016;20:S36-60.
 13. Sedgwick P. Multiple significance tests: the Bonferroni correction. *BMJ*. 25 janv 2012;344(jan25 4):e509-e509.
 14. Theunissen EAR, Dreschler WA, Latenstein MN, Rasch CRN, van der Baan S, de Boer JP, et al. A New Grading System for Ototoxicity in Adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. oct 2014;123(10):711-8.
 15. Yilmaz YF, Aytas FI, Akdogan O, Sari K, Savas ZG, Titiz A, et al. Sensorineural hearing loss after radiotherapy for head and neck tumors: a prospective study of the effect of radiation. *Otol Neurotol*. juin 2008;29(4):461-3.
 16. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The Lancet Oncology*. janv 2010;11(1):21-8.
 17. Bonner JA, Azarnia N, Jones CU, Jassem J, Baselga J, Rowinsky EK. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England Journal of Medicine*. 2006;12.

18. Chen WC, Jackson A, Budnick AS, Pfister DG, Kraus DH, Hunt MA, et al. Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 15 févr 2006;106(4):820-9.
19. Wilson RH, McArdle R, Watts KL, Smith SL. The Revised Speech Perception in Noise Test (R-SPIN) in a Multiple Signal-to-Noise Ratio Paradigm. *J Am Acad Audiol*. sept 2012;23(08):590-605.
20. Espenel S, Garcia M-A, Guy J-B, Vallard A, Ben Mrad M, Langrand-Escure J, et al. Ototoxicité radio-induite et chimio-induite dans les cancers ORL : de la prévention primaire à la prévention tertiaire. *Cancer/Radiothérapie*. févr 2017;21(1):77-83.

Prospective multi-centre study of the ototoxicity of cisplatin in the treatment of cancers of the upper aerodigestive tract (VADS): TOXICIS study

Introduction

The ENT sphere is a complex anatomical area that governs several vital functions such as breathing, chewing, swallowing, phonation and hearing which should be taken into account in the management of ENT pathologies.

Each year, around 680,000 new cases of airway cancer of the digestive tract (VADS) are diagnosed worldwide (1), 90% of which are carcinomas linked to the toxic effects of tobacco and/or alcohol. The life expectancy of patients with VADS is increasing and disease prognosis improves every year. Thus, improving the quality of life of patients treated for a SADV carcinoma requires a reduction in side-effects related to proposed treatments. In particular, ototoxicity manifests itself by the onset of deafness, tinnitus or dizziness.

The therapeutic arsenal for ENT cancers includes (depending on the stage of the disease), lymph node involvement (including anatomical and pathological data), surgery, radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT), often involving salts of platinum and in particular cisplatin. In the case of R1 resection, concomitant RT and CT can be associated with lymph node capsular rupture, vascular embolism or peri-nervous sheath injury. With the exception of surgery, other treatments are ototoxic and cause sensorineural hearing loss.

The mechanisms described in humans are destruction of the organ of Corti as well as vestibulo-cochlear nerve atrophy secondary to radiation of the temporal bone (2–4).

Cisplatin is an alkylating agent with systemic side-effects. It produces nausea, vomiting, nephrotoxicity, myelotoxicity, neurotoxicity and ototoxicity. Cisplatin causes an accumulation of reactive oxygen species, including superoxide ions ($O_2^{\cdot-}$) and hydrogen peroxide H_2O_2 , either by stimulating production or by inhibiting the different cellular systems (enzymatic cascades) that produce antioxidants at a cochlear level (5–9).

The destruction of outer hair cells from the base to the apex of the cochlea explains the impairment of initially high frequencies ($> 4000\text{Hz}$) followed by low frequencies with cumulative dose-dependent toxicity, the incidence of which is reported up to 72% according to some series (2.10).

Induced hearing loss is sensorineural, bilateral and irreversible, even when treatment is stopped. In clinical practice, it is therefore essential that clinicians detect early cochlear damage in order to minimize the audiological impact on speech frequencies through modification of treatment. Routinely, the patient undergoes a comprehensive audiometric assessment before chemotherapy including clinical examination, introductory pure-tone audiogram from 250Hz and up to 8000Hz, tympanometry and the recording of provoked otoacoustic emissions.

The main objective of the study was to analyse the relationship between the administration of cisplatin and the onset of sensorineural hearing loss at 3 months, during treatment of patients with VADS carcinoma.

The secondary objectives of the study were to a) measure therapy induced hearing loss, b) determine the frequency of occurrence of tinnitus in patients treated with cisplatin or the evolution of these if they were already present.

Material and methods

This is a multi-centre, prospective, observational cohort study, developed with the support of the Clinical Investigation Centre (CIC) of the CHU of Grenoble, as part of a routine care protocol, not involving direct human research, for which patients received an information letter prior to participation during the pre-treatment consultation. Patients could withdraw from the study at any time. The study has been declared to the CNIL (2205066 v 0). The TOXICIS study was conducted according to the recommendations of the STROBE criteria (11).

The primary endpoint was the onset of sensorineural hearing loss at 3 months following treatment with cisplatin: the definition used in the study is that of Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5 (CTCAE v5.0), namely : for Grade 1, a difference between the pure-tone audiograms at V1 and V2 of $> 15\text{dB}$ on average at 2 contiguous frequencies for at least 1 ear at frequencies of 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz and 8000 Hz. For Grade 2, a difference between the pure-tone audiograms at V1 and V2 of $> 25\text{dB}$ on average at 2 contiguous frequencies for at least 1 ear at frequencies of 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz and 8000 Hz. For Grade 3, a difference between the pure-tone audiograms at V1 and V2 of $> 25\text{dB}$ on average over 3 contiguous frequencies for at least 1 ear at frequencies of 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz and 8000 Hz. For grade 4, a hearing threshold of $> 80\text{ dB}$ for frequencies above 2000 Hz or non-functional hearing.

In post hoc analysis, we carried out a) a mixed model analysis with the difference between the two audiograms as the dependent variable, the chemo dose, radiation dose, audiogram value at the first visit (V1), and the right or left ear as fixed independent variables

and the patient as the random factor, b) ROC curves generation in order to determine a clinically relevant audiometric ototoxicity risk pattern (loss of 15 dB of the concerned frequency).

Patients were recruited from their referring hospital centre where they consulted ENT oncology, medical oncology or radiotherapy and had a multidisciplinary consultation (RCP) to decide their treatment plan. The study protocol, its progress as well as statistical analysis of the results were conducted exclusively by the study authors without the intervention of an outside third party. All authors have approved the final version of the manuscript.

The usual oncology follow-up of VADS consists of a standard clinical examination including clinical history taking, the assessment of functional ENT signs and a physical examination including a bilateral otoscopy performed by an ENT doctor. Routine examination carried out during treatment with chemotherapy-based platinum salts include a pure-tone (air and bone conduction) and vocal audiogram, a tympanogram, and collection of otoacoustic emissions in accordance with recommendations.

As part of the study, we therefore applied the protocol recommendations by carrying out 2 visits: V1 which was the pre-treatment consultation and V2 which was the consultation at the end of treatment.

Participants

The study population consisted of all the patients treated in a reference centre for the treatment of VADS cancers in Grenoble (CHUGA), Chambéry (CHMS) or Annecy

(CHANGE) during the period from October 1, 2020 to September 30, 2021. The participation duration of each patient was 3 months. There was 1 doctor investigator by centre.

The patients included fulfilled the following criteria: age > 18 years, with histologically proven VADS carcinoma and treatment with cisplatin.

The exclusion criteria from the study were: withdrawal of consent, otologic history excepted non complicated otitis during childhood, subject unable to communicate or understand the instructions, a subject already treated with cisplatin for any cancer, a patient already treated with radiotherapy for ENT cancer, the inability of the subject to attend all consultations, evolution of the pathology that contraindicated treatment with chemotherapy.

Administration of cisplatin

Patients received intravenous cisplatin according to one of the following schedules:

- Cisplatin 80 mg / m² D1, D22, D43
- Cisplatin 100 mg / m² D1, D22, D43
- Weekly Cisplatin 40 mg / m²
- TPF Cisplatin 75 mg / m²
- Cetuximab Cisplatin 100 mg / m²
- Cisplatin 100 mg / m² 5FU Cetuximab D1, D8, D15

The cumulative dose of cisplatin was retained in our analysis, ignoring the mode of administration.

Hearing tests

Each consultation was standardised using a data collection sheet which was administered by the departmental ENT doctor who performed a comprehensive ENT

assessment including symptoms of ENT dysfunction such as subjective hearing loss, tinnitus on a numerical scale rated from 0 to 10, dizziness, followed by otoscopic examination and supplemented by a tympanogram (Impedance Audiometer AT235).

Each patient underwent an air conduction (AC) and bone conduction pure-tone audiogram (BC) at frequencies of 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz and 8000 Hz using a dual-channel "Clinical Audiometer AC40" audiometer (GN otometrics France), word recognition testing using a Fournier list, as well as evoked otoacoustic emissions (Otodynamics EZ-screen 2) at frequencies of 1000 Hz, 1500 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, and 4000 Hz, performed by the paramedical staff (consultation nurse or hearing aid professional) or medical staff service who were blinded to the treatment received by the patient and prior audiograms. Audiometric examination was performed with masking if necessary. In the case of missing data for otoacoustic emissions at the initial consultation, they were considered to be absent.

Examination results were subsequently validated by the investigating ENT doctor who ratified the reproducibility and interpretability of the examinations carried out during the consultation.

All information was recorded on a computer, encrypted and anonymized.

Radiotherapy

Cochlear contouring performance was assessed by a senior practitioner blinded to the pre-treatment audiogram.

Statistical Considerations

The qualitative and quantitative variables are described respectively by their numbers and percentages, their means, standard deviations, medians and interquartile ranges. The main criterion was the rate of sensorineural hearing loss at 3 months.

Multivariate analyses were performed to include the cumulative dose of cisplatin and radiotherapy dose received by the cochlea.

Audiometric comparisons used Student's t test (paired) before and after treatment for the 8 different frequencies. Given the potential confound of multiple comparisons, we describe a p-value below 0.05 as a trend, and a p-value below 0.003 as statistically significant (Bonferroni correction) (13).

We used Fischer's test for qualitative data. We calculated the number of subjects required to show a statistically significant difference for a loss of 15dB between V1 and V2 was $n=32$, using a one tailed test with a statistical power set at 90%. Analyses were performed per protocol by the statistical department of Grenoble University Hospital. Stata version 15 statistical software was used for all calculations.

Results

Population

In the TOXICIS study, we included 54 patients, 4 died, 1 patient withdrew consent and 8 patients had not received cisplatin. A total of 41 patients were included in the analysis.

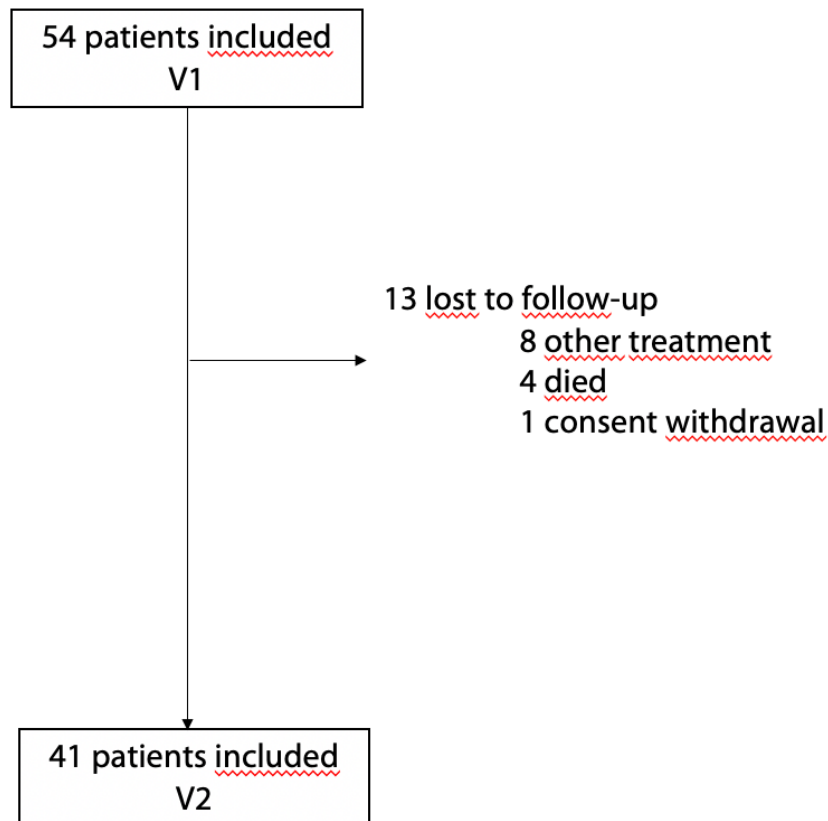


Figure 6 - Flow Chart

The characteristics of the population are described in Table 4. The patients had a mean age of 59.7 years (SD = 9.8), 66% (n = 27) of the patients were men, the mean dose of cisplatin received is 440.3 mg (SD = 185.7) and the average doses of radiotherapy received on the right and left cochleas are 8.51 Gy (SD = 11.49) and 9.13 Gy (SD = 10.95), respectively. Right-sided otoscopy was normal in 100% of patients (n = 41), left-sided otoscopy was normal in 97.6% of patients (n = 40), 2.4% of patients (n = 1) presented with a perforation following insertion of a T-tube for otitis media; 7.3% of patients (n = 3) presented with

dizziness at V1, 22% of patients (n = 9) described tinnitus estimated at an intensity of 3.3 / 10 on average.

Table 4 - Baseline characteristics of the patients

Age (years)	Mean	59,7 [49,9 ; 69,5]	
	Median	61 [54 ; 68]	
	Minimum	31,0	
	Maximum	74,0	
Cisplatin received dose (mg)	Mean	440,3 [254,6 ; 626]	
	Median	477,9 [333,4 ; 560]	
	Minimum	75	
	Maximum	1004	
Mean dose to cochléa (Gy)	Right ear	8,52 [SD 11,49]	
	Left ear	9,14 [SD 10,95]	
		<u>n = 41</u>	<u>(%)</u>
Gender	M	27	65,9
	F	14	34,1
Tumor location	Unknown	2	4,9
	Nasopharynx	6	14,6
	Oropharynx	12	29,3
	Oral cavity	14	34,1
	Hypopharynx	2	4,9
	Larynx	5	12,2
T stage	T0	2	4,9
	T1	8	19,5
	T2	12	29,3
	T3	11	26,8
	T4	8	19,5
N stage	N0	2	4,9
	N1	11	26,8
	N2a	3	7,3
	N2b	10	24,4
	N2c	4	9,8
	N3a	2	4,9
	N3b	9	22,0

There was no significant difference between V1 and V2 for patient characteristics (see Table 5).

Table 5 - Clinical characteristics before and after treatment

		n = 41	V1		V2		p value	Used test
			n	(%)	n	(%)		
Otoscopy	Right ear	Normal	41	100	40	97,6	1	Fisher
		Serous otitis	0	0	1	2,4		
		Atelectasis	0	0	0	0		
		Perforation	0	0	0	0		
	Left ear	Normal	40	97,6	41	100	1	
		Serous otitis	0	0	0	0		
		Atelectasis	0	0	0	0		
		Perforation	1	2,4	0	0		
Tympanometry	Right ear	A Type	40	97,6	38	92,7	0,74	Fisher
		B Type	0	0	2	4,9		
		C Type	1	2,4	1	2,4		
		Impossible	0	0	0	0		
	Left ear	A Type	38	92,7	39	95,1	1	
		B Type	0	0	0	0		
		C Type	2	4,9	2	4,9		
		Impossible	1	2,4	0	0		
Evoked acoustics emission	Right ear	Yes	15	36,6	13	31,7	0,82	Fisher
		No	26	63,4	28	68,3		
	Left ear	Yes	12	29,3	13	31,7	1	
		No	29	70,7	28	68,3		
Vertigo	Yes	3	7,3	6	14,6	0,48	Fisher	
	No	38	92,7	35	85,4			
Tinnitus	Yes	9	3,3	11	3,9	0,8	Fisher	
	No	32	0	30	0			

Primary objective

Of the 41 patients analysed in our series, a total of 56.1% presented hearing toxicity, 12.2% (n = 5) exhibited Grade 1 toxicity, 22% (n = 9) exhibited Grade 1 toxicity Grade 2, 22% (n = 9) showed Grade 3 toxicity based on CTCAE v5.0. None exhibited Grade 4 toxicity.

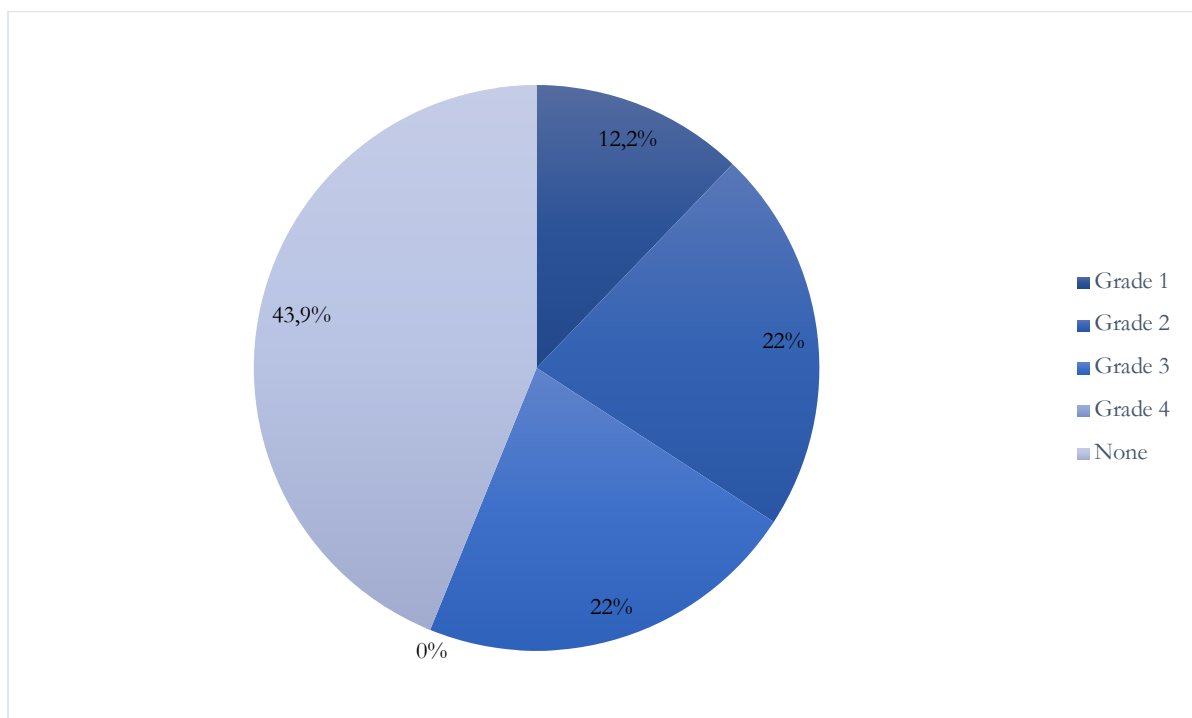


Figure 7 - Ototoxicity repartition according to CTCAE v5.0

In paired analysis, for the right ear, we found a trend towards a decrease in hearing at 2 kHz ($p = 0.0139$), this decrease was significant at high frequencies including 6 kHz ($p < 0.0001$) and 8 kHz ($p < 0.0001$). For the left ear, we found a trend towards a decrease in hearing at 250 Hz ($p = 0.022$), this decrease was also significant at high frequencies [6 kHz ($p = 0.001$) and 8 kHz ($p < 0.0001$)].

Secondary objectives

The average hearing loss on the right and left ears were respectively 13.9 dB (SD = 19.3) and 14.5 dB (SD = 18.6) at 8 kHz and 13 dB (SD = 17.9) and 10.5 dB (SD = 18.8) at 6 kHz. The values of the hearing difference after treatment as a function of the frequencies are summarized in Table 6.

Table 6 - Frequencies analyse, t paired Student

	Mean difference	Standard deviation	[IC 95%]	p value	Sig
OD 250 (Hz)	-1,1	8,7	[-5,5 ; 1,6]	0,424	
OD 500 (Hz)	-2,1	8,9	[-4,9 ; 0,7]	0,146	
OD 1 (kHz)	-3,0	9,7	[-6,1 ; 0]	0,052	
OD 2 (kHz)	-5,0	12,4	[-8,9 ; -1,1]	0,014	**
OD 3 (kHz)	-5,6	14,5	[-10,2 ; -1,0]	0,018	**
OD 4 (kHz)	-6,6	18,7	[-12,5 ; -0,7]	0,030	**
OD 6 (kHz)	-13,0	17,9	[-18,7 ; -7,4]	p<0,0001	***
OD 8 (kHz)	-13,9	19,3	[-20 ; -7,8]	p<0,0001	***
OG 250 (Hz)	-3,3	8,8	[-6,1 ; -0,5]	0,022	**
OG 500 (Hz)	-3,2	8,9	[-6 ; -0,4]	0,028	**
OG 1 (kHz)	-2,0	7,8	[-4,4 ; 0,5]	0,118	
OG 2 (kHz)	-3,8	11,6	[-7,4 ; -0,1]	0,043	**
OG 3 (kHz)	-4,6	11,9	[-8,4 ; -0,9]	0,017	**
OG 4 (kHz)	-5,6	16,1	[-10,7 ; -0,5]	0,032	**
OG 6 (kHz)	-10,5	18,8	[-16,4 ; -4,5]	0,001	***
OG 8 (kHz)	-14,5	18,6	[-20,4 ; -0,6]	p<0,0001	***

*** $p < 0,0003$; ** $p < 0,05$

Patients with tinnitus were $n = 11$ at V2 with intensity average of 3.9, the increase in intensity and number of patients with tinnitus was not significant ($p = 0.8$).

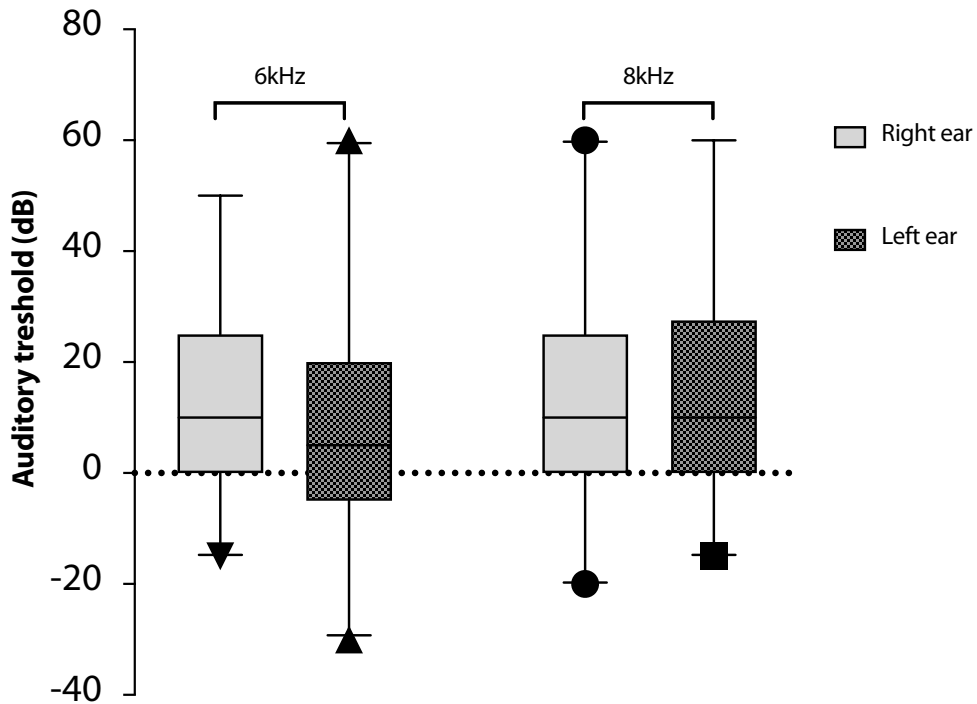


Figure 8 - Auditory threshold differences before and after treatment

Post hoc analysis

The mixed model analysis demonstrated that audiometric thresholds at V1 are a statistically significant predictor of hearing loss at V2 ($p < 0.006$). The ROC curves performed at 6 kHz and 8 kHz found a threshold average audiometric value of 52.5 dB, explaining a hearing loss of at least 15dB with $Se(6kHz) = Se(8kHz) = 0.56$, $Sp(6kHz) = 0.92$ and $Sp(8kHz) = 0.80$.

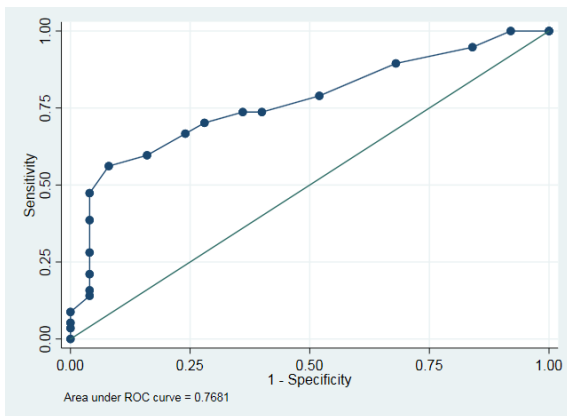


Figure 9- ROC curve 6kHz

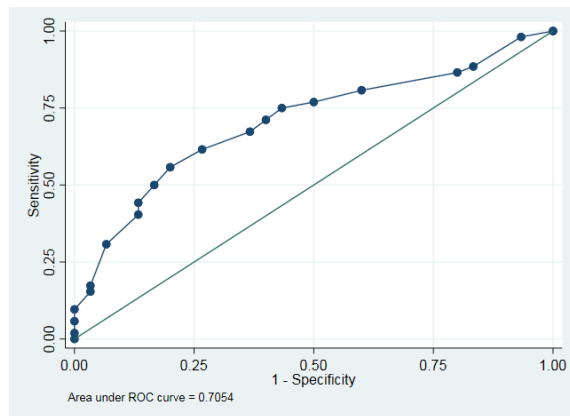


Figure 10 - ROC curve 8kHz

Discussion

Our prospective multi-centre study conducted on 41 patients reported a 3 months post treatment sensorineural hearing loss in 56.1% of patients. In our study, a threshold of 52,5 dB seemed to be a predictive value of the hearing loss in high frequencies.

Many authors have described classifications for estimating the risk of ototoxicity following treatment (ASHA, Brock, Theunissen...), but these are difficult to use in routine practice. In our study of current practice, the audiometric frequencies tested were between 250 Hz and 8 kHz, making it difficult to apply the new scale of Theunissen et al. which used ultra-high frequencies. We therefore decided to follow the CTCAE v5.0 for the main judgment criterion while allowing for an error of intra-individual measurement of 5dB following repeated measurement. Short follow-up time allows patients to overcome the effect of presbycusis on sensorineural deafness as well as long-term side effects of radiotherapy (3,7,14–17). Analyses were carried out for each patient in a paired fashion, accounting for the potential confound of repeated measures. The incidence of sensorineural hearing loss induced by cisplatin is therefore lower than in other series for several reasons: a) the follow-up time and reassessment of patients was only 3 months after treatment; b) we used more stringent criteria from the validated CTCAE v5.0 taking into account frequencies up to 8kHz.

A recent review of the literature reported a significant increase in the incidence of sensorineural hearing loss of approximately $42 \pm 3\%$ with cochlear irradiation of $> 47\text{Gy}$. The increase in radiation-induced deafness is dose dependent; to limit this risk, current practice limits the cochlear dose to $< 40\text{ Gy}$ in the case of radiotherapy alone and $< 10\text{ Gy}$ in the case

of concomitant chemo-radiotherapy (12). In our study ; all cochleas received a mean dose below the recommended threshold; we thus consider the radio-induced ototoxicity negligible.

The normality of the clinical examination simplifies audiometric data collection by eliminating bone conduction and simply testing air conduction, as is already routinely the case for high frequencies.

Our study has certain limitations. First, the size of our sample ($n = 41$) does not allow multivariate analyses to be carried out taking into account all the confounding factors that can influence hearing loss such as age or the dose of radiation therapy received by the cochlea. Secondly, the short follow-up time (3 months) may underestimate the side effects of radiotherapy treatment, and the audiometric assessment following each dose of cisplatin could have explained the individual results found in this study more accurately. Finally, the quality of life of patients was not assessed in our study, although it has been acknowledged in various classifications that a difference of 15 dB has a significant impact on hearing comfort in noisy environments (18).

Despite the size of the sample, post hoc analyses found a statistically significant pre-treatment audiogram value which predicted the hearing loss observed across high frequencies post-treatment, suggesting a strong relationship between the pre and post-treatment audiograms. These results were consistent with findings from previous studies.

The cut-off threshold at 52.5 dB cannot be generalized to speech frequencies and it would be relevant to develop a reliable predictive model of hearing for patients treated with

chemo-radiotherapy. In the absence of validated pharmacological therapy in humans, prevention remains the standard treatment for chemo-induced ototoxicity (19).

Conclusion

Our prospective multi-centre study conducted on 41 patients reports a clinically significant hearing loss (> 15dB) in 56.1% of patients predominantly affecting high frequencies (6kHz-8kHz) 3 months after administration of cisplatin during the treatment of VADS cancers. The initial value of pre-treatment hearing thresholds seems to be decisive in predicting post-treatment auditory toxicity. We therefore suggest that the threshold of 52.5dB in the pre-treatment audiogram could represent a clinically relevant predictor. The development of a reliable and validated statistical prediction model would make it possible to predict the risk of hearing loss due to treatment and facilitate the discussion between patients and oncologists regarding management strategies.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA CANCER J CLIN.* 2018;31.
2. Paken J, Govender CD, Pillay M, Sewram V. Cisplatin-Associated Ototoxicity: A Review for the Health Professional. *Journal of Toxicology.* 2016;2016:1-13.
3. Ho WK, Wei WI, Kwong DL, Sham JS, Tai PT, Yuen AP, et al. Long-term sensorineural hearing deficit following radiotherapy in patients suffering from nasopharyngeal carcinoma: A prospective study. *Head Neck.* sept 1999;21(6):547-53.

4. Moretti JA. Sensori-Neural hearing loss following radiotherapy to the nasopharynx. *The Laryngoscope*. 1976;86(4):598-602.
5. Sheth S, Mukherjea D, Rybak LP, Ramkumar V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Otoprotection. *Front Cell Neurosci*. 27 oct 2017;11:338.
6. Young Y-H. Irradiated ears in nasopharyngeal carcinoma survivors: A review. *The Laryngoscope* [Internet]. 6 janv 2019 [cité 6 janv 2019];0(0). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.27303>
7. Chi F-H, Young Y-H. Inner ear deficits in irradiated nasopharyngeal carcinoma survivors. *Laryngoscope*. nov 2015;125(11):2565-71.
8. Chan SL, Ng LS, Goh X, Siow CH, Goh HL, Goh BC, et al. Time course and clinical characterization of cisplatin-induced ototoxicity after treatment for nasopharyngeal carcinoma in a South East Asian population. *Head Neck*. juill 2018;40(7):1425-33.
9. Laurell G, Engström B, Hirsch A, Bagger-Sjöbäck D. Ototoxicity of cisplatin. *International Journal of Andrology*. 1987;10(1):359-62.
10. Theunissen EAR, Bosma SCJ, Zuur CL, Spijker R, Baan S van der, Dreschler WA, et al. Sensorineural hearing loss in patients with head and neck cancer after chemoradiotherapy and radiotherapy: A systematic review of the literature. *Head & Neck*. 2015;37(2):281-92.
11. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

- statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. avr 2008;61(4):344-9.
12. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2016;20:S36-60.
 13. Sedgwick P. Multiple significance tests: the Bonferroni correction. *BMJ*. 25 janv 2012;344(jan25 4):e509-e509.
 14. Theunissen EAR, Dreschler WA, Latenstein MN, Rasch CRN, van der Baan S, de Boer JP, et al. A New Grading System for Ototoxicity in Adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. oct 2014;123(10):711-8.
 15. Yilmaz YF, Aytas FI, Akdogan O, Sari K, Savas ZG, Titiz A, et al. Sensorineural hearing loss after radiotherapy for head and neck tumors: a prospective study of the effect of radiation. *Otol Neurotol*. juin 2008;29(4):461-3.
 16. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The Lancet Oncology*. janv 2010;11(1):21-8.
 17. Bonner JA, Azarnia N, Jones CU, Jassem J, Baselga J, Rowinsky EK. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England Journal of Medicine*. 2006;12.

18. Chen WC, Jackson A, Budnick AS, Pfister DG, Kraus DH, Hunt MA, et al. Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 15 févr 2006;106(4):820-9.
19. Wilson RH, McArdle R, Watts KL, Smith SL. The Revised Speech Perception in Noise Test (R-SPIN) in a Multiple Signal-to-Noise Ratio Paradigm. *J Am Acad Audiol*. sept 2012;23(08):590-605.
20. Espenel S, Garcia M-A, Guy J-B, Vallard A, Ben Mrad M, Langrand-Escure J, et al. Ototoxicité radio-induite et chimio-induite dans les cancers ORL : de la prévention primaire à la prévention tertiaire. *Cancer/Radiothérapie*. févr 2017;21(1):77-83.

Thèse soutenue par : Ilan WEIZMAN

Titre

Étude prospective multicentrique de l'ototoxicité du cisplatine dans le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) : étude TOXICIS

Conclusion

Notre étude prospective multicentrique conduite sur 41 patients rapporte une perte auditive cliniquement pertinente (>15dB) et significative chez 56,1% des patients, prédominant sur les fréquences aiguës (6kHz-8kHz) 3 mois après l'administration de cisplatine au cours du traitement des cancers des VADS. La valeur initiale de seuils auditifs préthérapeutique semble déterminante pour décrire la toxicité auditive post thérapeutique des patients. Nous suggérons, le seuil de 52,5dB comme ayant une valeur prédictive cliniquement pertinente lors de l'audiogramme avant traitement. D'autres études prospectives dédiées sur un plus large effectif permettraient de confirmer cette piste.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER Grenoble, le : 18/08/21

LE DOYEN

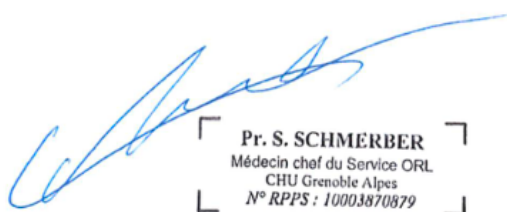
Pr P. Morand

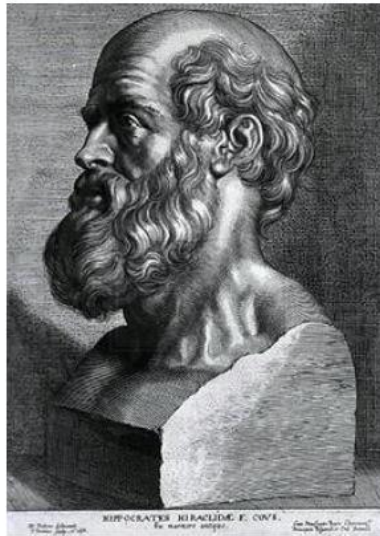
Le Doyen de l'UFR de Médecine
Pr. Patrice MORAND



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr S. Schmerber


Pr. S. SCHMERBER
Médecin chef du Service ORL
CHU Grenoble Alpes
N° RPPS : 10003870879



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

