



HAL
open science

Évaluation du rechallenge du cisplatine par la polychimiothérapie MAC (méthotrexate, adriamycine et cisplatine) dans les carcinomes épidermoïdes de l'oesophage et du canal anal

Edwige Doney

► **To cite this version:**

Edwige Doney. Évaluation du rechallenge du cisplatine par la polychimiothérapie MAC (méthotrexate, adriamycine et cisplatine) dans les carcinomes épidermoïdes de l'oesophage et du canal anal. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04206232

HAL Id: dumas-04206232

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04206232>

Submitted on 13 Sep 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

ANNEE 2022-2023 – n° - 25 – 23 - 36

Evaluation du rechallenge du cisplatine par la polychimiothérapie MAC (méthotrexate, adriamycine et cisplatine) dans les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage et du canal anal

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

le 13 septembre 2023 à 9h

pour obtenir le Diplôme d'État de

DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

Edwige DONEY

Né(e) le 10 décembre 1998 à Besançon (25)

Président :	Xavier BERTRAND	Professeur
Directeur de la thèse :	Angélique VIENOT	Praticien hospitalier
Juges :	Christophe BORG	Professeur
	Anne-Laure CLAIRET	Pharmacien hospitalier
	Olivier TISSOT	Pharmacien

ANNEE 2022-2023 – n° - 25 – 23 - 36

Evaluation du rechallenge du cisplatine par la polychimiothérapie MAC (méthotrexate, adriamycine et cisplatine) dans les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage et du canal anal

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

le 13 septembre 2023 à 9h

pour obtenir le Diplôme d'État de

DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

Edwige DONEY

Né(e) le 10 décembre 1998 à Besançon (25)

Président :	Xavier BERTRAND	Professeur
Directeur de la thèse :	Angélique VIENOT	Praticien hospitalier
Juges :	Christophe BORG	Professeur
	Anne-Laure CLAIRET	Pharmacien hospitalier
	Olivier TISSOT	Pharmacien

UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ
U.F.R. SCIENCES DE LA SANTE
BESANÇON

DIRECTEUR	PROFESSEUR THIERRY MOULIN	
DIRECTEURS ADJOINTS	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR EMMANUEL HAFFEN	DIRECTEUR DES ETUDES
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	MME CAROLE COINTEAU	
DEPARTEMENT MEDECINE		
	PROFESSEUR Emmanuel HAFFEN	DIRECTEUR DES ÉTUDES
	PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	ASSESEUR 1ER CYCLE
	PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	ASSESEURS 2EME CYCLE
	PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	ASSESEURS 3EME CYCLE
	PROFESSEUR THIBAUT DESMETTRE	COORDINATEUR MEDECINE
	PROFESSEUR BENOIT DE BILLY	COORDINATEUR CHIRURGIE
	PROFESSEUR JEAN-MICHEL PERROT	COORDINATEUR MEDECINE GENERALE
DEPARTEMENT PHARMACIE		
	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI	DIRECTEUR DES ETUDES
	PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	COORDINATEURS 3E CYCLE
	PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	
DEPARTEMENT MAÏEUTIQUE		
	BEATRICE LIEGEON VAN EIS (SAGE-FEMME)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
	STEPHANIE PARIS (SAGE-FEMME)	
	DOCTEUR NICOLAS MOTTET (MCU-PH)	
DEPARTEMENT ODONTOLOGIE (PROVISOIRE)		
	DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
	PROFESSEUR CHRISTOPHE MEYER	
DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ORTHOPHONIE		
	ALAIN DEVEVEY (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
	PROFESSEUR ELOI MAGNIN	
DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : KINESITHERAPIE		
	CHRISTOPHE DINET (KINÉSITHÉRAPIE - BESANÇON)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
	ALEXANDRE KUBICKI (KINESITHERAPIE - MONTBELAIRD) (MCF)	
	DOCTEUR PIERRE DECAVEL (MCU-PH)	

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

GAELE BLERVAQUE (MAST) COORDINATRICES PEDAGOGIQUES
JULIE LAPREVOTTE (MAST)

DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES

ALINE CHASSAGNE (MAST) COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIERS IFSI)
DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN
(MCU-PH)
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER

DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE

PROFESSEUR CLEMENT PRATI RESPONSABLE
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FLOURY CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN
STEPHANIE PARIS (MAÏEUTIQUE)
MARC PUDLO (PHARMACIE)
ALAIN DEVEVEY (REEDUCATION)
VERONIQUE GRATTARD (REEDUCATION)
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF ASSESSEUR

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL ASSESSEUR RECHERCHE -
PRESIDENTE
PROFESSEUR FREDERIC AUBER VICE-PRESIDENT

CHARGES DE MISSIONS*FORMATION CONTINUE*

PROFESSEUR REGIS AUBRY COORDINATEURS
MME SYLVIE DEVAUX (MCF)

HISTOIRE DE LA MEDECINE

PROFESSEUR LAURENT TATU COORDINATEURS
DOCTEUR PHILIPPE MERCET

RELATIONS INTERNATIONALES

PROFESSEUR KATY JEANNOT COORDINATEURS
DOCTEUR SOPHIE BOROT (MCU-PH)

ALUMNI-USB

DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)
PROFESSEUR GILLES CAPELLIER COORDINATEUR
PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE) PRESIDENT HONORAIRE

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Sébastien	AUBRY	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
M	Gilles	CAPELLIER	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
Mme	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
M	Sidney	CHOCRON	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Mme	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	DE BILLY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	DUCLOUX	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	GARBUIO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Emmanuel	HAFFEN	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Georges	HERBEIN	VIROLOGIE
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE
M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	MAGY-BERTRAND	MEDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatistiques, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
Mme	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
Mme	Elisabeth	MONNET	EPIDÉMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION
M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE
Mme	Sylvie	NEZELOF	PÉDOPSYCHIATRIE
M	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE

M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MEDECINE INTENSIVE REANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M.	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Mme	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M.	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINES	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Antoine	TRACQUI	MEDECINE LEGALE
M.	Pierre	TIBERGHIE	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Mme	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTEROLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE
Mme	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MEDECINE LEGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE d'ADULTES
Mme	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Berardino	DE BARI	ONCOLOGIE-RADIOTHERAPIE
Mme	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	BEREAU	THÉRAPEUTIQUE
Mme	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	BOUILLER	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Mme	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE

M.	Pierre	DECAVEL	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
M.	Maxime	DESMARETS	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Quentin	LEPILLER	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
Mme	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M.	Nicolas	MOTTET	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
M	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
Mme	Anaïs	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
Mme	Lucie	SALOMON DU MONT	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Mme	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Régis	AUBRY	PR associé THÉRAPEUTIQUE
M.	Rémi	BARDET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	BERTHIER	PR associé ANESTHESIE-REANIMATION
Mme	Anne-Lise	BOLOT	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Benoît	DINET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Edouard	EUVRARD	PR associé CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
M.	Chong Hun Stephano	KIM	PR associé ONCOLOGIE
Mme	Aurore	LEBEAU-JEUNET	PR ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Thierry	LEPETZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	MORENO	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Jean-Michel	PERROT	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Esther	SZWARC	MCF associé SANTE AU TRAVAIL
Mme	Anne-Lise	TREMEAU	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE

PHARMACIE

PROFESSEURS

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	GARNACHE-OTTOU	HÉMATOLOGIE
Mme	Corine	GIRARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	GODET	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	GRENOUILLET	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	GUILLAUME	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	ISMAILI	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	LIMAT	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	LIRUSSI	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	MEILLET	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	NERICH	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	PELLEQUER	PHARMACIE GALENIQUE
M.	Bernard	REFOUVELET	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
M.	Philippe	SAAS	IMMUNOLOGIE
Mme	Marie-Christine	WORONOFF-LEMSI	PHARMACIE CLINIQUE

PROFESSEUR EMÉRITE

Mme Laurence **NICOD** BIOLOGIE CELLULAIRE

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme	Aurélié	BAGUET	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	BEDUNEAU	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	BERMONT	BIOCHIMIE
M.	Oleg	BLAGOSKLONOV	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	BLAGOSKLONOV	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	BOUVIER-SLEKOVEC	HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	CAVALLI	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
M.	Jean-Patrick	DASPET	BIOPHYSIQUE
Mme	Sylvie	DEVAUX	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	GALAINE	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Mme	Isabelle	LASCOMBE	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	MIGUET ALFONSI	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	MORETTO	PHYSIOLOGIE
M.	Frédéric	MUYARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	PUDLO	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
Mme	Nathalie	RUDE	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
Mme	Perle	TOTOSON	PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M	Lionel	PAZART	PAST PHARMACIE SCIENCES DU MEDICAMENT
Mme	Florence	VAN LANDUYT	PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

PROFESSIONS DE SANTE

M.	Alain	DEVEVEY	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE
M	Alexandre	KUBICKI	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
MME	Geneviève	MERELLE	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Sophie	SALTARELLI	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Christine	BRET-LEGRAND	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Aline	CHASSAGNE	MAST SCIENCES INFIRMIERES
MME	Gaelle	BLERVAQUE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE
MME	Julie	LAPREVOTTE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

AUTRES ENSEIGNANTS

MME	Lise	FIARDET	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
MME	Vanessa	MARTIN	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
M.	Nicolas	MICHAUD	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
MME	Eleana	SANCHEZ	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS

Remerciements

A mon Président de Jury, **Monsieur le Professeur Xavier Bertrand,**

Je souhaitais à travers ces remerciements, vous témoigner ma gratitude d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse, c'est un honneur. Je vous remercie d'avoir accordé de l'intérêt et de votre temps pour ma thèse. Nous n'avons eu que très peu d'échanges lors de cours en visio durant le confinement mais vos cours ont toujours été un moment que j'appréciais pendant cette période difficile.

A mon juge, **Monsieur le Professeur Christophe Borg,**

Je vous remercie tout d'abord de m'avoir confié un tel sujet d'article et de thèse dont je ne pensais pas être à la hauteur. Merci d'avoir pris de votre temps pendant mon stage en oncologie lors de ma 5^e année d'étude. Vous avez su me faire confiance et m'accompagner en me présentant le Docteur Vienot devenue ma directrice de thèse. Merci également pour vos encouragements et votre bienveillance.

A mon juge, **Madame la Pharmacienne Anne-Laure Clairet,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je tenais à ce que vous en fassiez partie ayant été l'un des enseignants qui m'a le plus apporté pendant mes études à travers vos cours ludiques et pratiques. Vous avez toujours su nous placer dans des situations auxquelles nous pourrions faire face dans notre futur métier et ne pas rester sur de la théorie pas toujours facile à appliquer au quotidien. Les mises en situations et jeux de rôle ont pour ma part été très bénéfiques et m'ont permis de progresser au comptoir. Je vous remercie d'être l'enseignante que vous êtes.

A mon juge, **Monsieur le Pharmacien Olivier Tissot,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre officine et de votre équipe pendant toutes ces années. J'ai appris énormément à vos côtés et j'ai ainsi pu m'épanouir dans mes études et ma future profession. Vous avez su me faire confiance, m'accompagner et me rassurer tout au long de mon apprentissage. Je vous serai toujours reconnaissante. Un grand merci.

A ma directrice de thèse, **Madame le Docteur Angélique Vienot,**

Tout d'abord, un grand merci d'avoir eu confiance en moi pour ce projet. Vous avez su me guider, me rassurer et m'encourager tout au long de ce travail. J'ai eu de nombreux moments de doutes mais vous avez toujours su me tirer vers le haut. Merci pour votre disponibilité malgré votre emploi du temps très chargé. Merci également pour votre gentillesse et votre écoute dans les épreuves difficiles de la vie.

Tout simplement, un grand merci.

A ma maman,

Je ne pourrai jamais assez te remercier pour tout ce que tu m'as apporté au long de mes études et de ma vie. Tu as toujours été là pour moi, toujours su me faire avancer, me booster quand cela était nécessaire. Tu as toujours été à l'écoute. Tu n'as pas failli face à mes moments de doute, de tristesse et d'angoisse. Tu as même su parfois me faire rire ou sourire quand les larmes coulaient. Merci d'avoir été parfois dure (pour mon bien) et de ta franchise. Reste la maman que tu es.

A mon papa,

On ne se dit pas forcément ce que l'on ressent, mais merci de m'avoir soutenue et aidée à ta façon (surtout avec la 206), d'avoir essayé de me rassurer. Je sais que même si tu ne laisses rien paraître tu as un grand cœur et que je peux compter sur toi. Merci papa.

A ma sœur,

Ninon, notre relation n'est pas toujours simple, bien sûr puisque nous sommes sœurs, mais tu as toujours été présente quand j'avais besoin. Tu as su me rassurer, passer des soirées à parler quand cela était nécessaire. Nous avons eu également de bons fous rires. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi malgré nos caractères bien différents... Merci.

A Anthony, mon chéri

Nous nous sommes rencontrés pendant mes études et depuis tu as toujours été présent à mes côtés, que ce soit dans les bons moments comme dans les mauvais. Tu as su m'aider à surmonter ce qui me semblait impossible à accomplir. Tu as été et tu es essentiel à ma vie. Je ne te remercierai jamais assez d'avoir supporté tous mes moments de doute, d'angoisse, et mes crises de nerfs. Je ne suis pas toujours facile... Tu as été là pour me faire sourire, me changer les idées et apporter du soleil dans les journées sombres. Merci mon Bébou.

A Caro,

Ma Caro, comment ne pas te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu m'as accueillie avec tes trois poulettes dans ta maison à bras ouverts pendant quatre ans. Quatre ans où tu as été une amie, une seconde sœur, une seconde maman. Nous avons partagé tellement de bons moments et de fous rires mais aussi des larmes et des peines mais tu as toujours été là pour me soutenir. Un grand merci pour ces belles années et ces souvenirs.

A ma famille,

Je tiens à remercier ma mamie Christiane qui a toujours été importante dans ma vie. Merci à ma marraine Céline pour tous ces moments passés ensemble, les vacances dans le Sud et pour ton soutien. Merci à mes tantes Manu et Christine, mes oncles Ludo, Cyril et Gérard et Loune pour vos encouragements et votre soutien également. Merci à mes cousines Laura, Morgane, Emmy, Alexia et mon cousin et filleul Quentin pour ces bons moments en famille et ces moments de rigolades.

Merci également à Yvonne pour tes visites à la maison toujours accompagnées de sèches ou de gâteau de ménage.

Une pensée toute particulière à mon Papy Raymond qui n'est plus de ce monde mais qui je pense aurait été présent tout au long de cette aventure.

Une pensée également pour mon Parrain André.

A ma belle-famille,

Séverine et Patrick, Clémence et Valentine, je tiens à vous remercier d'avoir été très présents pendant mes études, et d'avoir su être bienveillants et encourageants. Vous m'avez offert une place dans votre famille, merci. Je tiens à remercier les grands-parents, oncles et tantes d'Anthony.

Une pensée toute particulière à Noëlle.

A Amélie,

A cette rencontre dans le A 104 en PACES qui a fait que nous nous sommes soutenues, épaulées, encouragées, motivées pendant cinq années entières. Nous avons traversé de grands moments de doutes et de nombreuses crises de larmes (surtout pour ma part) mais aussi de grands moments de fous rires et de longues discussions le soir. Tu as été et tu resteras une très belle rencontre et une personne très importante pour moi. Pour tous ces moments passés ensemble, un grand merci. Tu seras toujours la bienvenue à Saules.

A Alice,

Comment ne pas te remercier ma sœur. Tu as toujours été présente pendant ces années. Je ne pensais pas nouer une amitié aussi forte avec toi. Tu as su m'écouter et me reconforter. Ta franchise et ton honnêteté m'ont été d'une grande aide. Tu as été ma conseillère sur beaucoup de points. Merci à toi d'être l'amie que tu es devenue.

PS : Merci à tes parents et vivement le prochain weekend à Strasbourg.

A Charlyne,

Mon amitié des premiers pas dans la cour d'école. Nos chemins ont fait que nous nous sommes perdues de vue pendant les années collèges mais pour mieux se retrouver et être proches à ce jour. Tu es la joie incarnée, tu es toujours à fond et te voir me redonne le sourire très vite quand je ne suis pas très bien. A toutes nos petites sorties qui nous font nous changer les idées. Charlyne, merci de m'avoir soutenue et d'avoir la place que tu occupes dans ma vie. Merci le sang.

A Emma,

Malgré des chemins différents, nous avons toujours su nous retrouver et partager de bons moments ensemble et partir dans de grands fous rires. Merci pour ton soutien et tous ces moments à tes côtés. Merci pour toutes ces soirées à Nahin où l'on est si bien.

A la Team,

Chacha, Hugo, Ju, Kéké, Lolo, Lulu, Manon, Marge, Pépé, Tété,

Un grand merci pour toutes ces années avec vous. Depuis le lycée même si nos routes ont pris des directions différentes, nos moments de retrouvailles sont toujours aussi chouettes et synonymes de grands moments. Ne changez pas vous êtes les meilleurs. Je pourrais raconter des anecdotes et des moments avec chacun d'entre vous mais il y aurait tellement à raconter. Petite pensée tout de même aux vacances à la Rochelle, à Lausanne, aux nouvel-an, aux Week-ends à Paris et au week-end à Strasbourg (Pépé). Merci les copains.

A Valau et Janice,

Nous avons partagé de très bons moments pendant nos études et de très bons souvenirs j'en garderai. Merci à vous les filles.

A Carine,

J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi pendant ces deux dernières années. Il n'y en avait pas forcément une pour rattraper l'autre lors de moments de stress mais nous nous en sommes sorties.

A Lisouille,

Merci pour ton amitié depuis toutes ces années. Nous avons tellement vécu de choses ensemble.

A Océane,

Ma marraine de fac sur qui j'ai pu compter à de nombreuses reprises, merci d'avoir été là.

Aux amis et membres de la famille que je n'ai pas cités mais qui ont toujours pris des nouvelles et qui m'ont soutenue, Merci.

Une pensée me vient tout particulièrement pour Stéphanie, qui a été très importante dans ma vie mais n'est plus parmi nous.

A mes collègues de la Pharmacie de la vallée,

Christine, Florine, Julie, Karima, Marion, Nathalie, un immense merci pour votre accueil, votre bienveillance, vos conseils et votre soutien pendant toutes ces années. Merci également pour votre écoute et votre capacité à transmettre vos connaissances. Merci d'être une équipe cool et pour ces moments où nous pouvions nous accorder un peu de détente autour d'une glace et quelques fous rires.

Je tiens à remercier tout particulièrement Karima qui été d'une patience avec moi et qui a toujours été une oreille attentive. Tu as su m'apporter un soutien amical.

Aux étudiants de la pharmacie de la Vallée,

Lise, Baptiste et Chloé, j'ai beaucoup apprécié travailler et papoter avec vous.

A Mai Huong,

Tu as été un soutien important lors de mon premier stage à l'hôpital pas toujours évident et nous nous sommes retrouvées en pharmacovigilance. Merci de m'avoir permis d'assister à ta thèse, première fois que cela m'était proposé.

A Clément,

Un grand merci pour ta bienveillance, tes encouragements et ton aide. C'était sympa de travailler avec toi sur le projet de l'article.

SERMENT DE GALIEN

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

SOMMAIRE

Liste des illustrations

Liste des abréviations

Préambule

1	Introduction : Histoire du cisplatine	27
1.1	Découverte	27
1.2	Mécanisme d'action et pharmacocinétique	28
1.3	Indications et mode d'administration	31
1.4	Toxicités associées	32
1.5	Mécanismes de résistance au cisplatine.....	34
2	Etude de cohorte : Rechallenge du cisplatine via le protocole MAC dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage et du canal anal	37
2.1	Introduction	37
2.1.1	Epidémiologie	37
2.1.2	Traitement de première ligne dans les carcinomes épidermoïdes digestifs avancés	38
2.1.3	Rechallenge du cisplatine dans d'autres cancers.....	39
2.1.4	Deux autres protocoles : FEPMTX et MVAC	40
2.1.5	Objectif de l'étude	40
2.2	Matériel et méthodes	41
2.2.1	Patients	41
2.2.2	Polychimiothérapie MAC	41
2.2.3	Analyses statistiques	42
2.3	Résultats.....	43
2.3.1	Caractéristiques des patients	43
2.3.2	Faisabilité	45
2.3.3	Efficacité	46
2.4	Discussion.....	52
2.5	Conclusion	55
3	Conclusion générale	56

Références

Liste des illustrations

Figure 1 : Structure chimique du cisplatine, d'après l'Académie Nationale de Pharmacie

Figure 2 : Schéma de la diffusion passive par gradient de concentration

Figure 3 : Réaction chimique entre le cisplatine et une molécule d'eau donnant le diaquaplatine

Figure 4 : Swimmer plot illustrant la survie globale pour chaque patient traité par MAC

Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) dans le CE de l'œsophage (A) et du canal anal (B)

Figure 6 : Images de scanner illustrant la réponse tumorale pendant la polychimiothérapie MAC

Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie sans progression en fonction de la réponse au protocole MAC pour les carcinomes épidermoïdes du canal anal

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Tableau 2 : Réponses clinique et radiologique pendant la polychimiothérapie MAC

Tableau 3 : Caractéristiques des patients dans la cohorte du carcinome épidermoïde du canal anal en fonction de la réponse à la polychimiothérapie MAC

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATPases : Adénosines triphosphatases

CE : Carcinome épidermoïde

Ctr1 : Copper transporter 1

DCF : Docétaxel plus Cisplatine plus 5-Fu

E. coli : Escherichia coli

FEPMTX : 5-Fluorouracile, Methotrexate, Leucovorin, Cisplatine et Epirubicine

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

5-FU : 5-Fluorouracile

HPV : Human papillomavirus

IC : Intervalle de confiance

MAC : Méthotrexate, Adriamycine et Cisplatine

mDCF: Docétaxel plus Cisplatine plus 5-FU modifié

MVAC : Méthotrexate, Vinblastine, Adriamycine et Cisplatine

MRP1-7 : Multidrug resistance association protein 1-7

ORR : Objective response rate

OS : Overall survival

PFS : Progression-free survival

T $\frac{1}{2}$: Temps de demi-vie

Préambule

De façon générale, les cancers sont responsables de la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme, en France. On distingue deux principaux types de cancers, les cancers dits « solides » qui touchent les tissus de l'organisme et les cancers dits « liquides » ou sanguins qui affectent le sang, la moelle osseuse ou le système lymphatique. Lors de ce travail de thèse, nous allons nous intéresser aux tumeurs solides qui représentent 90% des cancers chez l'Homme. On distingue deux types de tumeurs solides, les sarcomes et les carcinomes. Les carcinomes représentent la majorité des tumeurs solides et sont le type de tumeur solide dont nous allons traiter tout au long de ce travail de thèse (1–3).

Il faut savoir que les cancers digestifs regroupent les cancers du pancréas, du foie, des voies biliaires, de l'estomac, de l'œsophage, du côlon, du rectum et du canal anal. Ces tumeurs représentent plus de 68 000 nouveaux cas chaque année en France. Il est important de noter qu'il existe deux types de carcinomes, les adénocarcinomes (d'origine glandulaire) et carcinomes épidermoïdes (issus des cellules squameuses) (4,5).

Concernant les traitements anticancéreux, les sels de platine occupent une place incontestable dans le monde de l'oncologie. Utilisés pour la première fois au cours du XXe siècle, ils font aujourd'hui partie de nombreuses polychimiothérapies (association de molécules anticancéreuses). Parmi ces sels de platine, on retrouve le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine. Le cisplatine est très utilisé et a été le premier à être administré à un patient. Ce dernier a d'ailleurs sa place en polychimiothérapie dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes tels que le carcinome épidermoïde de l'œsophage, des voies aérodigestives ou encore du canal anal (association de cisplatine, docétaxel et 5-fluorouracile) (6–9). Les traitements de première ligne dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes digestifs sont souvent établis mais les recommandations pour les lignes suivantes se font rares.

Nous émettons l'hypothèse que les carcinomes épidermoïdes d'origine digestive, réfractaires à la chimiothérapie mais initialement répondeurs aux sels de platine, pourraient être sensibles à un rechallenge du cisplatine, administré dans le cadre d'une polychimiothérapie combinant méthotrexate, adriamycine et cisplatine.

1 Introduction : Histoire du cisplatine

1.1 Découverte

Le cisplatine est une molécule utilisée dans de nombreux protocoles de chimiothérapies dont les propriétés cytotoxiques ont été découvertes en 1965 bien que ce sel de platine ait été décrit pour la première fois en 1845 et que sa structure ait été identifiée en 1893. Cette découverte s'est faite de manière fortuite par Barnett Rosenberg, biophysicien américain. Ce scientifique souhaitait, au travers d'une expérience, montrer que l'action d'un courant électrique via une électrolyse pouvait avoir un impact sur la croissance de bactéries, *Escherichia coli* (*E. coli*). Pour ce faire, les électrodes utilisées pour cette expérience étaient composées de platine (métal inerte d'un point de vue chimique). L'équipe de scientifiques a alors découvert que les bactéries ne se divisaient plus, et ce, pendant plusieurs heures même une fois le courant électrique ne circulant plus. Des recherches plus poussées avec une équipe de biologistes ont alors été menées et ont confirmé que ce n'était pas le courant électrique qui était responsable d'un tel phénomène sur la division des bactéries mais bel et bien la réaction chimique par laquelle le platine des électrodes réagissait avec certains ions de la solution présente.

Par la suite, B. Rosenberg a isolé une molécule nommée cisplatine composée d'un atome de platine central avec deux atomes de chlore et deux groupements amines. Sachant que les tumeurs sont composées de cellules se divisant rapidement et que la réplication de leur ADN est aléatoire, B. Rosenberg s'est alors demandé si cette molécule de cisplatine ne pouvait pas avoir une action inhibitrice sur la division et donc la prolifération de ces cellules tumorales. Des essais ont alors été menés sur des rats et souris de laboratoires porteurs de cellules cancéreuses et l'efficacité du cisplatine a pu être mise en évidence au cours de ces études. Cependant, un problème de taille a freiné l'équipe de B. Rosenberg à utiliser aisément cette molécule pourtant prometteuse : sa toxicité. Ce sont les recherches suivantes qui ont permis de réduire la sévérité des effets indésirables. Afin de limiter de façon plus importante la survenue de toxicités, d'autres molécules dérivées du cisplatine ont été mises au point : carboplatine et oxaliplatine. La première fois qu'un patient a été traité par cisplatine remonte à 1971 lors d'essais cliniques.

Le cisplatine obtient son autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'autorité de santé américaine nommée Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement des cancers des testicules et ovariens en 1978. Cette même année, le carboplatine obtient l'agrément de la FDA. Il a été démontré que le carboplatine ne possédait pas les toxicités inévitables induites par le cisplatine. Le carboplatine est cependant émétisant mais nettement moins que le cisplatine (10–12). Ce dernier est utilisé pour la première fois en 1982 et l'oxaliplatine en 1992. En 1989, le

carboplatine obtient l'AMM pour le traitement des cancers ovariens et l'oxaliplatine obtient en 2002 l'AMM pour le traitement des cancers colorectaux (9). Depuis ces découvertes et AMM, les sels de platine occupent une place centrale dans l'arsenal thérapeutique de chimiothérapie en oncologie. L'utilisation de ces derniers a marqué un tournant dans la prise en charge des cancers solides et sont souvent utilisés en polychimiothérapie, c'est-à-dire en association à d'autres molécules telles que des analogues nucléosidiques des bases pyrimidiques (5-Fluorouracile [5-FU]), des vinca-alcaloïdes (vinblastine ou vincristine) ou encore des taxanes (paclitaxel ou docétaxel).

1.2 Mécanisme d'action et pharmacocinétique

Le cisplatine, également appelé cis-diamminedichloroplatine(II), est un antinéoplasique apparenté aux agents alkylants (mécanisme d'action identique à celui des agents alkylants mais sans avoir de groupements alkyles) dérivé du platine (13–15). Le cisplatine va inhiber la synthèse de l'ADN en inhibant sa réplication et sa transcription par formation de ponts intra- et inter-caténares. Ainsi il y aura formation de radicaux libres qui vont provoquer des cassures des brins d'ADN.

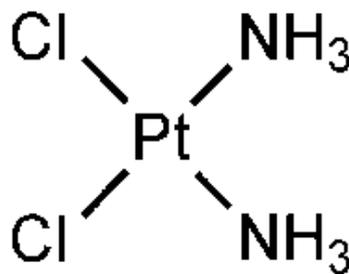


Figure 1 : Structure chimique du cisplatine, d'après l'Académie Nationale de Pharmacie
(10)

Comme nous pouvons l'observer sur la **Figure 1**, le cisplatine est composé d'un atome central de platine (Pt) entouré de deux groupements amine (NH₃) et deux atomes de chlore (Cl). Le cisplatine devient actif lorsqu'il pénètre dans une cellule. La première étape afin d'obtenir l'effet thérapeutique du cisplatine est donc son entrée dans les cellules cancéreuses. Les processus permettant le passage du cisplatine du sang circulant à l'intérieur de la cellule ne sont pas complètement élucidés. Mais nous savons que le cisplatine pénètre dans le cytoplasme des

cellules principalement par diffusion passive. La diffusion passive est le phénomène par lequel une molécule entre dans une cellule selon un gradient de concentration c'est-à-dire d'un compartiment dont la concentration de la molécule est la plus élevée vers le compartiment dont la concentration est la moins élevée (**Figure 2**). Cependant, d'autres mécanismes d'absorption active sont susceptibles d'être impliqués mais nous nous y attarderons dans la partie sur les mécanismes de résistance au cisplatine (16,17).

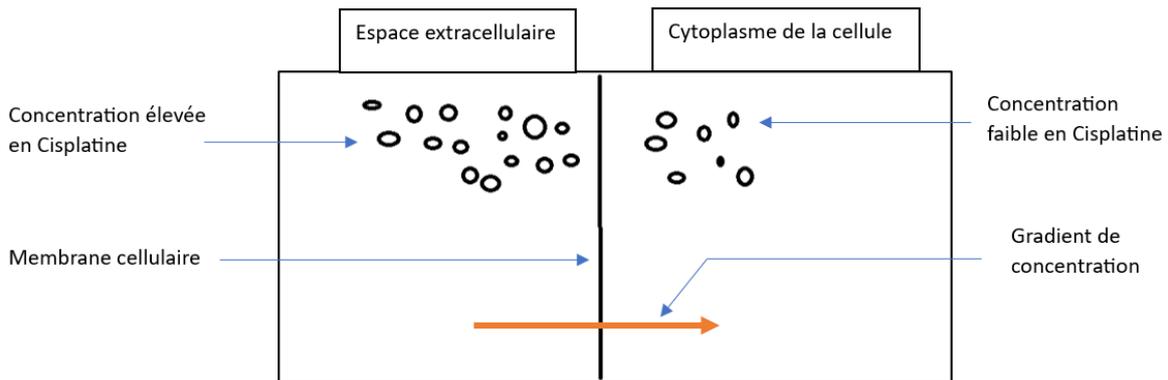


Figure 2 : Schéma de la diffusion passive par gradient de concentration

Ce sont les atomes de chlore qui réagissent avec les molécules d'eau contenues dans le cytoplasme de la cellule. Il se produit alors une hydrolyse et le produit qui en résulte, nommé diaquaplatine, est un produit électrophile (**Figure 3**) qui va pouvoir réagir avec un groupement nucléophile tel que l'azote présent sur les acides nucléiques et les groupes sulfhydriles présents sur les protéines. Le cisplatine va se lier sur les résidus de purine de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et causer des dommages. Ces pontages, liaisons inter et intra-brins, entre le produit électrophile, formé par hydrolyse, et les bases puriques de l'ADN dans les cellules cancéreuses, vont bloquer la division cellulaire et entraîner la mort cellulaire que l'on nomme apoptose (16,17).

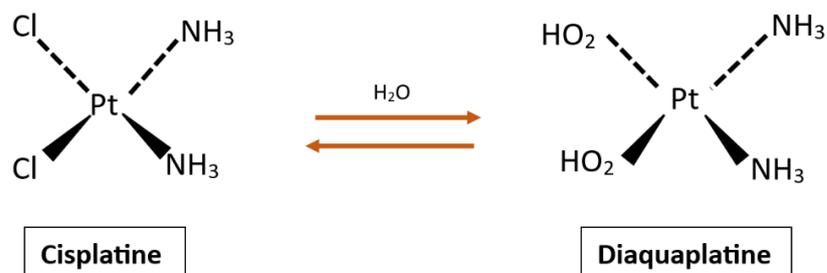


Figure 3 : Réaction chimique entre le cisplatine et une molécule d'eau donnant le diaquaplatine

Concernant la pharmacocinétique d'une molécule, il faut savoir qu'elle se décompose en plusieurs étapes : l'absorption, la distribution, le métabolisme et enfin l'excrétion (élimination) (18). La phase d'absorption correspond au passage du principe actif de son lieu d'administration à la circulation générale ou dans les tissus. Dans un deuxième temps, la phase de distribution a lieu et se définit comme le passage du principe actif du sang (circulation générale) vers le liquide interstitiel. Puis la phase de métabolisation se réalise. Elle se fait principalement dans le foie mais aussi par le rein, les poumons et le tissu cutané et correspond à la transformation du principe actif en un ou plusieurs métabolites inactifs ou actifs. Cependant, il faut savoir que cette phase n'est pas réalisée pour tous les médicaments administrés. Enfin, la phase d'élimination est l'éjection du principe actif en dehors de l'organisme. Elle se fait principalement par le foie et les reins (19).

Le cisplatine est administré directement par voie générale, c'est-à-dire par voie parentérale, ayant une biodisponibilité (quantité de médicament qui atteint la voie sanguine et vitesse à laquelle elle est atteinte) pas assurée et pouvant être variable par voie per os (voie orale). Ainsi, la phase d'absorption est shuntée et les effets digestifs par action locale sont évités. Pour la phase de distribution, la molécule se fixe aux protéines plasmatiques de façon irréversible et ce pour 90% du cisplatine administré. Les 10% restant, non liés aux protéines, sont qualifiés de platine ultra filtrable et va permettre une distribution rapide dans les tissus au niveau des reins, du foie, de l'intestin grêle et principalement du côlon mais elle en est moindre au niveau du système nerveux central. C'est la partie libre qui peut pénétrer les cellules par passage passif et ainsi réaliser le pouvoir cytotoxique du cisplatine. La molécule a alors une élimination en plusieurs temps. L'élimination d'une molécule est caractérisée par le temps de demi-vie $t_{1/2}$ qui est le temps qu'il faut à un élément pour être éliminé de moitié par rapport à la quantité administrée initialement. La partie ultra filtrable (libre) du cisplatine, éliminée principalement par le rein dans les urines, a une demi-vie $t_{1/2}$ courte inférieure à 50 minutes (élimination de 30% du cisplatine total administré). La partie liée aux protéines a une $t_{1/2}$ beaucoup plus longue, de plusieurs semaines du fait que sa cinétique suit celle des protéines auxquelles elle se lie. Ces protéines subissent un catabolisme (dégradation) hépatique qui est long, ce qui explique la persistance du cisplatine dans l'organisme pendant plusieurs semaines (13,15,20).

1.3 Indications et mode d'administration

Le cisplatine est une molécule utilisée dans de nombreux protocoles de chimiothérapie du fait de son large spectre d'action. Cette molécule est le plus souvent associée à d'autres substances cytotoxiques afin d'obtenir une synergie d'action et limiter les résistances au traitement. Ces associations de molécules constituent les traitements de références de nombreux cancers dont le type de tumeurs ciblées sont les tumeurs dites solides définies dans le préambule. On retrouve un protocole contenant du cisplatine, nommé DCF (docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracile) utilisé pour le traitement de certains cancers dont les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage et du canal anal, mais nous nous y intéresserons dans la partie sur l'étude clinique de ce travail de thèse. Les protocoles contenant du cisplatine sont utilisés de manière adjuvante, curative ou palliative. Un traitement adjuvant est un traitement qui vient compléter un traitement principal afin de limiter les risques de métastases ou de récurrences (21). Si la visée du traitement est curative, alors l'objectif est de guérir définitivement ou induire une rémission face au cancer. Et si le traitement s'inscrit dans une prise en charge palliative, l'objectif est alors de diminuer les douleurs ressenties et soulager le patient ; ce type de prise en charge est réalisée lorsque la maladie est trop importante et trop répandue pour être guérie.

La liste des cancers ciblés est importante : cancer du testicule, cancer de l'ovaire, cancer du col de l'utérus, cancer de l'endomètre, cancers des voies aérodigestives supérieures, cancer de l'œsophage, cancer de l'estomac, cancer du canal anal, cancers épidermoïdes et lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens en rechute (13–15,20).

Le cisplatine est administré par voie parentérale via une tubulure de perfusion qui permet de relier une poche de perfusion à un cathéter (dispositif implanté dans une voie veineuse permettant d'administrer des traitements et réaliser des prélèvements de sang en évitant de piquer le patient de façon fréquente). La posologie est comprise entre 50 et 120 mg/m² de surface corporelle. La durée de la perfusion est de 30 minutes à 2 heures. Il est important et indispensable de réaliser une perfusion d'hydratation contenant au minimum 80 mmol/L de chlorure de sodium. Cette hydratation doit être débutée avant l'administration du cisplatine et maintenue pendant et après. Il faut cependant ajuster la posologie si le cisplatine est associé à d'autres molécules cytotoxiques en fonction des toxicités de chaque molécule et des toxicités pouvant être engendrées par l'association des molécules. Il faut noter que le cisplatine peut également être administré par voie intrapéritonéale, c'est-à-dire directement par injection dans le péritoine.

1.4 Toxicités associées

Le cisplatine est une molécule hautement efficace mais cependant très toxique. Les méthodes et précautions d'administration, ainsi que de nombreuses recherches et études ont permis d'utiliser ce dernier en assurant la sécurité des patients. Même si les effets indésirables sont inévitables, les avancées scientifiques et la meilleure connaissance du corps humain, de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique des molécules permettent à ce jour d'anticiper les toxicités et les limiter grâce à des traitements complémentaires et des mesures hygiéno-diététiques. Cependant, par définition, un effet indésirable est un événement (maladie, symptôme, signe) inattendu et non désiré lié à l'utilisation d'un traitement, il y donc toujours des toxicités que l'on ne peut pas prévenir. L'enjeu, en maîtrisant ces toxicités, est de permettre aux patients que les traitements de chimiothérapie, qui sont de lourds traitements, aient le moins de répercussion possible sur leur vie quotidienne. Un traitement entraînant des effets indésirables empêchant le patient de vivre correctement en dehors des séances de chimiothérapies pourra être arrêté et switché pour un autre traitement mieux toléré mais au risque d'une efficacité moindre. Avant de décrire la liste des toxicités liées au cisplatine, il est important de rappeler que les effets indésirables liés à un traitement par chimiothérapie sont classés en cinq grades selon leur sévérité. Le grade 1 correspond au stade léger pour lequel le patient est asymptomatique ou de légers symptômes se font ressentir mais aucune intervention médicale n'est requise. Le grade 2 est le stade modéré, une intervention peut être nécessaire mais elle reste locale et non invasive. Le grade 3 est le stade sévère, il est médicalement significatif mais ne met pas immédiatement la vie du patient en danger. Ce stade peut entraîner une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation. Le grade 4 correspond quant à lui à une sévérité entraînant des conséquences potentiellement mortelles et impliquant une urgence vitale. Et pour finir, le grade 5 implique le décès du patient lié à un effet indésirable (22).

Les principaux effets indésirables concernant le cisplatine sont d'ordres digestifs, hématologiques, rénaux, cardiaques, neurologiques, ORL, cutanés et respiratoires (13–15,23).

La néphrotoxicité est la toxicité qualifiée de toxicité dose-limitante. C'est-à-dire que cette toxicité est jugée sévère et empêchera la poursuite du traitement impliqué pendant une période pendant laquelle le patient sera observé de façon rapprochée (23,24). C'est ainsi pour contrecarrer cet événement indésirable qu'une hydratation par perfusion de longue durée est nécessaire afin de l'éviter car une néphrotoxicité engendrerait un arrêt du traitement. Cette toxicité rénale est due à l'accumulation du cisplatine au sein des tubules proximaux et distaux

du rein qui va alors provoquer des processus d'apoptose et de nécrose. C'est une toxicité très fréquente survenant après une ou plusieurs administrations de cisplatine. Cet événement indésirable entraîne une insuffisance rénale légère à modérée et peut être réversible comme irréversible. La néphrotoxicité survient en deux à trois jours voire deux semaines après avoir administré une première dose de cisplatine et peut être observée biologiquement par une augmentation des concentrations sériques d'urée et de créatinine. La créatinine étant une molécule produite par les muscles de l'organisme et éliminée dans les urines et l'urée le produit de dégradation des protéines éliminées par le rein également, si celles-ci augmentent au niveau sérique alors le rein ne fonctionne pas correctement. La néphrotoxicité peut être favorisée par plusieurs facteurs tels que la dose administrée, les médicaments ayant une toxicité rénale pris de façon concomitante, le terrain du patient (pathologies, âge) ...

On retrouve également une autre toxicité dose cumulative qui est l'ototoxicité. Cet effet se traduit par une atteinte des fonctions auditives et/ou vestibulaires et engendre l'apparition d'acouphènes. Cette ototoxicité toucherait 10 à 15% des patients.

Les toxicités digestives se traduisent principalement par des nausées et vomissements qui sont très fréquents (> 90% des patients). Ils surviennent souvent une à quatre heures après l'administration du cisplatine. Ces effets peuvent être prévenus et traités par des médicaments antiémétisants tels que les antagonistes des récepteurs à la sérotonine (5HT3) comme l'Ondansétron et les antagonistes des récepteurs NK1 de la substance P (neuromédiateur impliqué dans les phénomènes de nausées et vomissements) comme l'Aprépitant.

Au niveau hématologique, les effets indésirables les plus fréquents sont les leucopénies (diminution du nombre de globules blancs), les thrombopénies (diminution du nombre de plaquettes) et les anémies (diminution du nombre de globules rouges). Pour rappel, les valeurs normales sont respectivement : 4 à 10 G/L, 150 à 400 G/L, 13 à 17 g/dL pour les hommes et 12 à 16 g/dL pour les femmes. Cela concernerait 25 à 30% des patients traités. Ces trois effets se traduisent par une myélodépression qui est maximale entre J14 et J21 et la récupération se fait généralement entre la 4^e et la 6^e semaine après l'administration de la dose. Ces effets hématologiques sont également dose-cumulative.

De fréquentes affections du système nerveux sont mises en avant. On retrouve principalement des neuropathies périphériques qui sont des troubles fonctionnels atteignant les nerfs périphériques. Ces neuropathies provoquent des sensations de brûlures, de fourmillements au niveau des extrémités (mains et pieds). On les rencontre principalement avec un traitement prolongé.

Au niveau cardiorespiratoire, on peut retrouver des arythmies (bradycardie et tachycardie principalement), une dyspnée, une pneumonie et une insuffisance respiratoire en ce qui concerne les effets indésirables les plus fréquents.

D'autres événements indésirables sont fréquemment rencontrés tels que des toxicités cutanées avec l'apparition d'érythèmes ou d'éruptions cutanées, des infections ou encore de la fièvre (13–15,20).

1.5 Mécanismes de résistance au cisplatine

Le cisplatine est une chimiothérapie utilisée dans le traitement de nombreux cancers solides comme expliqué précédemment. On observe avec ce traitement de bonnes réponses après un traitement initial mais une résistance à ce dernier peut se développer chez certains patients. Cela entraîne alors un échec thérapeutique et un changement de traitement est nécessaire. Plusieurs mécanismes moléculaires seraient impliqués dans ce phénomène de cisplatine-résistance.

Certaines cellules cancéreuses exposées au cisplatine peuvent développer une réponse dite adaptative impliquant plusieurs voies. Cette réponse adaptative rendrait les cellules concernées moins sensibles aux effets cytotoxiques et antiprolifératifs du cisplatine. Une partie de la résistance au cisplatine serait liée à une diminution de la quantité de cisplatine intranucléaire s'expliquant par une absorption cellulaire diminuée, une augmentation de l'efflux de cisplatine et une augmentation de la dégradation et/ou séquestration du cisplatine au niveau du cytoplasme des cellules (9).

Il faut savoir que les sels de platine entrent dans les cellules principalement par absorption passive mais qu'une certaine partie de ceux-ci entrent par transport actif via des transporteurs comme cité précédemment. Une partie du cisplatine pénètre dans les cellules via le transporteur au cuivre Ctr1 (Copper transporteur 1) codé par le gène CTR1. Ce transporteur serait moins exprimé dans les lignées cellulaires qui sont résistantes au cisplatine. Une étude publiée en 2002 a montré qu'une délétion du gène CTR1 chez la levure entraîne une augmentation de la résistance au cisplatine. Il a été démontré chez la souris que les lignées cellulaires dépourvues de l'un ou des deux allèles CTR1 présentaient une résistance importante au cisplatine. Cela montre bien que le transporteur au cuivre Ctr1 joue un rôle dans l'absorption du cisplatine par la cellule et donc dans de potentiels phénomènes de résistance au cisplatine qui empêcheraient le cisplatine d'entrer dans le cytoplasme des cellules. A l'inverse, en ce qui concerne la sortie du cisplatine des cellules, ce sont les enzymes ATPases (adénosines triphosphatases) ATP7A

et ATP7B qui seraient surexprimées dans les cellules résistantes aux sels de platine. Ces ATPases sont des transporteurs de cuivre qui permettent l'efflux de cuivre mais également des sels de platine. L'expression élevée d'ATP7B pourrait d'ailleurs être utilisé comme marqueur prédictif de résistance. On retrouve également les MRP1-7 (Multidrug resistance association protein 1-7), en particulier MRP3 impliquée dans l'efflux du complexe formé dans le cytoplasme par association du cisplatine au glutathion (composé participant au maintien du potentiel redox du cytoplasme d'une cellule) (25–27).

Une optimisation de la réparation des adduits cisplatine-ADN (le cisplatine forme des adduits platine-ADN) serait impliquée dans les cellules résistantes au cisplatine. Des études *in vitro* ont établi un lien entre les phénomènes de résistance au platine et la présence et/ou surexpression de l'enzyme ERCC1 (Excision repair cross complementation group 1 enzyme) dans les lignées cellulaires impliquées dans les cancers du poumon non à petites cellules, de l'ovaire, de vessie, ORL, et les cancers testiculaires. (9,28). Un autre phénomène impliquant une surexpression des protéines MMR (MisMatch Repair) serait impliquée dans la résistance des cellules au cisplatine. Ces dernières sont des protéines reconnaissant les mésappariements et ainsi les adduits cisplatine-ADN et vont ainsi apporter les corrections nécessaires pour éviter l'apoptose cellulaire recherchée par l'administration de cisplatine (9,29,30).

Il semblerait également que ce phénomène de résistance soit lié à des altérations génétiques et épigénétiques impliquant des protéines telles que la protéine p53 (protéine impliquée dans la défense contre les lésions de l'ADN), la survivine (protéine impliquée dans le fonctionnement du cycle cellulaire et dans le mort cellulaire), les protéines de la famille BCL-2 (protéines anti-apoptotiques) et les caspases (enzymes de contrôle de vie et de mort cellulaire). Ces altérations inhiberaient les phénomènes d'apoptose cellulaire. Une étude publiée dans *Clinical Cancer Research* a mis en évidence que la résistance au cisplatine des lignées cellulaires dérivées du carcinome épidermoïde de la tête et du cou était corrélée à une augmentation de l'expression de Bcl-2 (protéine anti-apoptotique) (9,31). Plusieurs études ont montré qu'une protéine p53 mutée est un déterminant majeur de résistance au cisplatine (32).

Selon une étude publiée en 2021, il a été observé qu'un traitement par œstrogènes ou l'expression accrue des récepteurs aux œstrogènes seraient associés à une résistance plus élevée au cisplatine. Cela serait principalement dû à une diminution de l'activité des caspases, une augmentation des protéines anti-apoptotiques telles que BCL-2, un efflux de médicaments augmenté et une élévation d'enzymes oxydantes (33).

Afin de limiter ces effets de résistance au cisplatine, des associations de traitements sont réalisées. Ces associations de molécules sont nommées « polychimiothérapies ». Cela implique de cibler plusieurs voies de signalisations ayant pour objectifs de bloquer la carcinogénèse et d'induire l'apoptose des cellules cancéreuses, chaque molécule choisie pour l'association ayant un mécanisme d'action différent. Cela permet d'élargir le spectre d'action de la chimiothérapie et de limiter les résistances et donc les progressions ou rechutes. Il est important également de mentionner que des résistances croisées entre cisplatine et carboplatine existent puisqu'ils forment les mêmes adduits avec les bases de l'ADN. Cependant si une résistance au cisplatine est avérée, l'utilisation de l'oxaliplatine est envisageable car ils ne forment pas les mêmes adduits.

2 Etude de cohorte : Rechallenge du cisplatine via le protocole MAC dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage et du canal anal

2.1 Introduction

2.1.1 Epidémiologie

Les carcinomes épidermoïdes (CE) sont des tumeurs issues des cellules squameuses (type de cellules composant les épithéliums malpighiens). Ce type histologique représente approximativement 80% des cancers de l'œsophage et plus de 90% des cancers du canal anal (34–36). Le CE de l'œsophage et le CE du canal anal sont des tumeurs cancéreuses rares mais leur mortalité est importante en raison du type de cancer et du diagnostic tardif. Ils représentent respectivement 3,1% des nouveaux cas de cancers incidents dans le monde (36) et moins de 4% des cancers digestifs en 2018 (37–39). Le CE de l'œsophage prédomine chez l'homme (70%) tandis que le CE du canal anal est prédominant chez la femme (sexe ratio : 0,62) (37).

Au niveau mondial, le cancer de l'œsophage se classe au septième rang des cancers en termes d'incidence et au sixième rang en termes de mortalité. Le cancer de l'œsophage a un mauvais pronostic en raison d'un diagnostic souvent tardif et il représente le cancer digestif le plus grave. Comme dit précédemment, le CE de l'œsophage est le sous-type prédominant des cancers de l'œsophage. Il est principalement lié à l'alcool ou/et au tabac (40–42).

L'incidence du cancer du canal anal augmente et dans 89% des cas, il y a présence du Papillomavirus Humain (HPV) de type 16. Plusieurs facteurs de risque comme l'immunodépression, le tabac, les rapports sexuels anaux passifs et la multiplication des partenaires sexuels ont été identifiés (38,43,44).

2.1.2 Traitement de première ligne dans les carcinomes épidermoïdes digestifs avancés

L'association de trois molécules, docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracile (5-FU) est le protocole de référence en première ligne pour le traitement du carcinome épidermoïde mais il y a très peu de recommandations pour les lignes de traitements suivantes dans ce type histologique de cancer.

Pour le traitement du cancer du canal anal, le protocole docétaxel plus cisplatine plus 5-FU modifié (mDCF) est utilisé en première ligne. L'efficacité et la sécurité de ce traitement ont été évaluées en 2018 dans une étude nommée Epitopes-HPV02. Cette étude a inclus 66 patients. Le taux de survie sans progression (progression free survival : PFS) à un an était de 47% avec un taux de réponse objective (objective response rate : ORR) de 89% dont 45% de réponses complètes. Un taux de survie globale (overall survival : OS) de 44%, ainsi qu'une réponse complète durable chez un quart des patients à cinq ans, ont été également observés après l'administration du protocole mDCF. La polychimiothérapie mDCF est devenue la première recommandation validée pour le CE du canal anal (43,45). L'ajout d'un inhibiteur de PD-1/PD-L1 au protocole mDCF est en cours d'évaluation chez les patients atteints d'un CE du canal anal avancé (46). L'efficacité et la sécurité de l'utilisation du protocole mDCF sont également observées dans la prise en charge des CE du rectum avancés (47).

Pour les cancers de l'œsophage localement avancés ou métastatiques de type carcinome épidermoïde, la première ligne de traitement est composée de 5-FU et de sel de platine, cisplatine dans la majorité des cas et peut être associé à une immunothérapie pour les cancers métastatiques (48,49) Une étude nommée JCOG1109 a montré que l'ajout de docétaxel via le protocole DCF prolongeait la survie par rapport à l'utilisation de cisplatine plus 5-FU seuls. L'OS à trois ans était de 72,1% pour le DCF contre 62,6% pour l'association cisplatine plus 5-FU. Il était également observé qu'il y avait respectivement une réponse complète dans 21,9% et 2,2% des cas. En conclusion de cette étude, le DCF représente à ce jour le traitement standard du CE localement avancé de l'œsophage (50).

De manière générale, la polychimiothérapie avec du cisplatine en première ligne de traitement permet d'améliorer la survie et d'obtenir des taux de réponse élevés dans les CE digestifs avancés. Cependant, nous n'avons que très peu de données concernant les lignes suivantes.

2.1.3 Rechallenge du cisplatine dans d'autres cancers

Une étude a été publiée en 2018, concernant le rechallenge de sels de platine dans le traitement de seconde ligne chez des patients récidivant avec un cancer des poumons à petites cellules. Sur 245 patients, 81 étaient considérés comme sensibles aux sels de platine. 82,7% d'entre eux ont reçu une deuxième ligne de traitement basée sur des sels de platine et 17,3% ont reçu une autre chimiothérapie. Les données suggéraient que le rechallenge à base de sels de platine chez des patients platine sensibles en première ligne de traitement du cancer des poumons à petites cellules pouvait être une meilleure seconde ligne de traitement (51).

Dans une publication de 2017, une revue rétrospective montrait que le rechallenge de sels de platine était réalisable chez les patients avec un cancer ovarien récidivant. L'étude montrait que le cisplatine était réalisable et que l'on pouvait assurer la sécurité du patient quant au traitement, en particulier pour les patientes ayant eu une réaction d'hypersensibilité au carboplatine en première ligne et qui ne pouvait donc pas recevoir à nouveau ce dernier. Pour les patientes qui ont reçu du cisplatine en deuxième ligne de traitement, aucun ajustement de dose avait été nécessaire (52,53).

Dans un article publié en 2022, on pouvait observer que le rechallenge (réintroduction) d'une chimiothérapie à base de sels de platine a été évalué dans d'autres cancers tels que le cancer urothélial métastatique (54). Pour le cas du cancer urothélial métastatique, une étude menée n'a certes pas démontré de différence significative de PFS médiane entre le groupe de patients ayant reçu une nouvelle chimiothérapie à base de sels de platine en seconde ligne et le groupe de patients ayant reçu un autre traitement en seconde ligne. Cependant, le groupe ayant reçu une nouvelle chimiothérapie à base de sels de platine présentait un taux de contrôle de la maladie de 57,4% contre seulement 44,9% pour l'autre groupe. Le taux de réponse objective (ORR) était de 30,4% pour les patients avec réintroduction de sels de platine contre seulement 19,3% pour les patients sans reprise de sels de platine (54,55). Pour les cancers digestifs, des études ont montré une utilisation également possible pour le traitement des cancers des voies biliaires (54).

Nous avons alors émis l'hypothèse qu'une reprise du cisplatine en association avec une anthracycline et un antimétabolite pourrait être efficace dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage et du canal anal. Le protocole MAC est une polychimiothérapie combinant le cisplatine à l'adriamycine (anthracycline) et au méthotrexate (antimétabolite) afin de contourner la résistance au cisplatine après une première exposition.

2.1.4 Deux autres protocoles : FEPMTX et MVAC

Avant de réaliser le protocole MAC chez des patients, des protocoles incluant du cisplatine associé au méthotrexate et aux anthracyclines existaient déjà et ont été évalués tels que le protocole FEPMTX ou le protocole MVAC.

FEPMTX est une association de plusieurs molécules de chimiothérapies : 5-FU, méthotrexate, leucovorin, cisplatine (30 mg/m²) et épirubicine. Ce protocole a été utilisé chez des patients atteints d'un cancer gastrique métastatique et la conclusion de l'étude était que ce protocole était une chimiothérapie efficace avec peu de toxicités et une survie plus longue pour ces patients. Les effets indésirables de grade 3 et 4 répertoriés étaient la leucopénie (10%), la thrombocytopénie (10%), les effets digestifs (24%), les mucites (10%) et l'alopecie (5%). Les toxicités de haut grade concernaient donc moins d'un quart des patients (56).

MVAC est un protocole composé de méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine (70 mg/m²) utilisés pour le traitement des tumeurs urothéliales avancées. Le schéma d'administration commence par l'injection de méthotrexate suivi des trois autres molécules 24h plus tard. Vinblastine et méthotrexate sont renouvelés à J15 et J22. Plusieurs études ont été réalisées et l'une d'entre elles a montré une réponse clinique complète chez 50% des patients et une régression tumorale significative chez 71% des patients (57). D'autres études récentes ont montré une régression tumorale chez 70% des patients (58,59). Cependant, le protocole MVAC peut provoquer des toxicités de haut grade (82% de neutropénie) (58,60). Il a été observé que le protocole MVAC haute dose (deux fois l'intensité du cisplatine) associé à des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) s'est traduite par une toxicité moindre (61).

2.1.5 Objectif de l'étude

Cette étude rétrospective tend à déterminer l'efficacité et la sécurité d'un rechallenge de cisplatine en association avec le méthotrexate et l'adriamycine (MAC) dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage et du canal anal.

2.2 Matériel et méthodes

2.2.1 Patients

L'étude a inclus tous les patients atteints d'un carcinome épidermoïde histologiquement prouvé et traités par le protocole MAC, au sein de plusieurs établissements de santé en Franche-Comté (CHU de Besançon, Hôpital Nord Franche-Comté de Montbéliard et groupement hospitalier de la Haute-Saône à Vesoul) entre 2019 et 2022. Toutes les décisions thérapeutiques ont été discutées et validées lors de réunions multidisciplinaires dédiées à l'oncologie digestive. Un consentement général éclairé a été signé par tous les patients concernés lors de leur première visite au Département d'Oncologie Médicale. Ce consentement autorise l'utilisation de leurs données cliniques et biologiques dans l'étude de cohorte. Aucun autre consentement éclairé spécifique à cette étude n'a été nécessaire. Les données démographiques, l'histoire oncologique, les paramètres histologiques, cliniques et radiologiques au début de la polychimiothérapie par MAC, ainsi que les résultats du traitement, ont été recueillis rétrospectivement à partir des dossiers médicaux. La base de données a été gelée le 31 décembre 2022.

2.2.2 Polychimiothérapie MAC

Cette étude portant sur le rechallenge du cisplatine a été réalisée avec le protocole MAC qui est une polychimiothérapie composée de trois molécules : méthotrexate, adriamycine (doxorubicine) et cisplatine. Ce protocole consistait à administrer du méthotrexate (30 mg/m² pendant 15 minutes) suivi de l'adriamycine (30 mg/m² pendant 15 minutes) puis du cisplatine (40 mg/m² pendant 60 minutes). Ce protocole était accompagné d'une hydratation continue. Le protocole MAC a été administré toutes les deux semaines jusqu'à progression de la maladie ou apparition de toxicités inacceptables. Des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) ont été utilisés après chaque cycle de chimiothérapie, de J3 à J7, pour tous les patients. Un suivi par imagerie médicale a été réalisé tous les deux mois. Le traitement ne pouvait être débuté qu'à condition que la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) soit supérieure à 50% en raison de la toxicité cardiaque de l'adriamycine. Pour cela, une échocardiographie transthoracique a été systématiquement réalisée avant l'instauration du protocole puis tous les trois mois.

2.2.3 Analyses statistiques

La valeur médiane (minimum-maximum [min-max]) et la fréquence (pourcentage) ont été fournies respectivement pour la description des variables continues et catégorielles. Les médianes ont été comparées à l'aide du test de Wilcoxon-Mann-Whitney et les proportions ont été comparées à l'aide du test du chi² (ou du test exact de Fisher, le cas échéant). La survie globale ou overall survival (OS) a été calculée à partir de la date de la première administration du protocole MAC jusqu'à la date de décès, quelle qu'en soit la cause. La survie sans progression ou progression-free survival (PFS) a été calculée à partir de la date de la première administration du protocole jusqu'à la date de progression ou de décès, quelle qu'en soit la cause ou jusqu'à la date du dernier suivi, date à laquelle les données ont été censurées. L'OS et la PFS ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et décrites à l'aide de la médiane avec des intervalles de confiance (IC) à 95% et comparées à l'aide du test du log-rank. Le taux de réponse objective ou objective response rate (ORR) a été déterminé selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) v1.1. Les toxicités ont été évaluées selon le National Cancer Institute Common Terminology Criteria. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.6.2 (R Development Core Team, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org>). P-values <0.05 ont été considérées comme statistiquement significatives et tous les tests ont été bilatéraux.

2.3 Résultats

2.3.1 Caractéristiques des patients

n (%)	Overall population N=25	Anal SCC N=11	Esophageal SCC N=13
Location			
Anal canal	11 (44.0)	11 (100.0)	
Esophagus	13 (52.0)		13 (100.0)
Uterine cervix	1 (4.0)		
Gender			
Men	12 (48.0)	2 (18.2)	10 (76.9)
Women	13 (52.0)	9 (81.8)	3 (23.1)
Age (years)			
Median (min-max)	61.3 (50.1-79.7)	60.6 (53.6-68.2)	63.1 (50.1-79.7)
Performance status			
0	7 (28.0)	3 (27.3)	4 (30.8)
1	14 (56.0)	7 (63.6)	6 (46.1)
2	4 (16.0)	1 (9.1)	3 (23.1)
Pain			
Yes	9 (36.0)	3 (27.3)	5 (38.5)
No	16 (64.0)	8 (72.7)	8 (61.5)
Body Mass Index			
Median (min-max)	22.7 (16.3-39.2)	21.8 (16.3-34.5)	23.4 (17.1-39.2)
Stage			
Locally advanced	4 (16.0)	3 (27.3)	1 (7.7)
Metastatic	21 (84.0)	8 (72.7)	12 (92.3)
Number of metastatic sites			
Median (min-max)	1.0 (0.0-4.0)	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-2.0)
Lymph node metastases			
Yes	8 (32.0)	4 (36.4)	4 (30.8)
No	17 (68.0)	7 (63.6)	9 (69.2)
Liver metastases			
Yes	7 (28.0)	3 (27.3)	4 (30.8)
No	18 (72.0)	8 (72.7)	9 (69.2)
Lung metastases			
Yes	11 (44.0)	4 (36.4)	7 (53.8)
No	14 (56.0)	7 (63.6)	6 (46.2)
Peritoneal metastasis			
Yes	2 (8.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
No	23 (92.0)	11 (100.0)	12 (92.3)
Bone metastases			
Yes	4 (16.0)	2 (18.2)	2 (15.4)
No	21 (84.0)	9 (81.8)	11 (84.6)
HPV status			
Missing	3	3	
Positive	8 (88.8)	7 (87.5)	-
Negative	1 (11.2)	1 (12.5)	-
Number of chemotherapy lines before MAC regimen			
Missing	1	0	1
Median (min-max)	2.0 (1.0-5.0)	2.0 (1.0-5.0)	1.0 (1.0-3.0)
Type of first-line chemotherapy			
mDCF	17 (68.0)	7 (63.6)	10 (76.9)
mDCF + anti-PD-L1	2 (8.0)	2 (18.2)	0 (0.0)
Cisplatin + 5FU + anti-PD-1	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
Carboplatin + 5FU + anti-PD-1	1 (4.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
Carboplatin + paclitaxel	3 (12.0)	1 (9.1)	1 (7.7)
Best response during first-line chemotherapy			
Missing	1	1	0
Complete response	5 (20.8)	5 (50.0)	0 (0.0)
Partial response	12 (50.0)	4 (40.0)	8 (61.5)
Stable disease	6 (25.0)	1 (10.0)	4 (30.8)
Progression disease	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (7.7)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Abréviations: 5FU: 5-fluorouracil; HPV: human papillomavirus; MAC: methotrexate, adriamycin, cisplatin; mDCF: modified DCF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil); PD1/PDL1: Programmed cell(-ligand) Death-1; SCC: squamous cell carcinoma (carcinome épidermoïde).

La population de cette étude comprenait 25 patients, dont 11 atteints d'un carcinome épidermoïde (CE) du canal anal et 13 d'un CE de l'œsophage. Le dernier patient était atteint d'un cancer du col de l'utérus ; nous l'avons inclus dans la cohorte pour les analyses de faisabilité. Les caractéristiques de ces patients ont été décrites dans le **Tableau 1**. L'étude incluait 12 hommes et 13 femmes. L'âge médian des patients était de 61,3 ans (min-max : 50,1-79,7). Au début de l'étude, la majorité des patients avait un bon état général : performance status compris entre 0 et 1 ; outil de mesure de l'autonomie d'une personne à accomplir des tâches de la vie quotidienne. 16% des patients avaient une maladie localement avancée et 84% étaient au stade métastatique. Le nombre médian de sites métastatiques était de 1 (min-max : 0-4). Pour le cancer du canal anal, 88,8% des patients étaient positifs pour HPV (Human papillomavirus). La patiente atteinte d'un CE du col de l'utérus était également positive pour HPV.

Tous les patients ont reçu en première ligne une polychimiothérapie à base de sels de platine. 84% ont reçu un protocole associant le cisplatine au docétaxel et au 5-FU (DCF) (90,5%) ou avec le 5-FU seul (9,5%) alors que 16% ont été traités par une association de carboplatine et paclitaxel. La dose cumulative de sels de platine était de 308 mg/m² (169,8–493,0 mg/m²). En première ligne, l'ORR était de 90% pour les patients atteints d'un CE du canal anal et de 61,5% chez les patients atteints d'un CE de l'œsophage. Le nombre médian de lignes de chimiothérapies avant l'instauration du protocole MAC était de 2 pour la population générale (min-max : 1,0-5,0). Il était de 2 lignes pour le CE du canal anal et de 1 ligne pour le CE de l'œsophage. Avant l'administration du protocole MAC, 14 patients, soit 56%, avaient reçu au moins deux lignes de traitement, principalement dans la cohorte de patients atteints au niveau du canal anal (72,7%). Six patients, soit 24%, avaient reçu trois lignes de traitement ou plus, dont quatre patients atteints d'un cancer du canal anal. Dans l'ensemble, 12 patients, soit 48%, ont été exposés à une immunothérapie avant le début du traitement par MAC, dont cinq ont reçu un anti-PD-1/PD-L1 en association avec une chimiothérapie comme traitement de première ligne.

2.3.2 Faisabilité

Dans cette étude, la durée médiane d'exposition au protocole MAC était de 3,2 mois (min-max : 0,2-8,7 mois) et le nombre médian de cycles était de 6 avec 1 à 9 cycles concernant les patients avec un CE du canal anal et 4 à 17 cycles pour les patients avec un CE de l'œsophage. 16% des patients ont reçu une maintenance par capecitabine et cyclophosphamide, dont deux patients atteints d'un CE du canal anal et deux patients atteints au niveau de l'œsophage. La capecitabine correspond au 5-FU pris par voie orale et le cyclophosphamide est une chimiothérapie apparentée aux alkylants.

56% des patients ont eu besoin d'une adaptation de dose pendant le protocole MAC, dont six patients avec un CE du canal anal et huit patients atteints d'un CE de l'œsophage. Pour chaque chimiothérapie, la dose intensité médiane était de 15,3 mg/m²/semaine (min-max : 6,7-30,2 mg/m²/semaine), 14,3 mg/m²/semaine (min-max : 6,7-30,0 mg/m²/semaine), and 19,1 mg/m²/semaine (min-max : 2,8-40,1 mg/m²/semaine) pour le méthotrexate, l'adriamycine et le cisplatine respectivement. La dose cumulative médiane était similaire pour le méthotrexate et l'adriamycine avec 182,0 mg/m² (min-max : 30,0-377,8 mg/m²) et 177,9 mg/m² (min-max : 29,6-353,1 mg/m²), respectivement, alors qu'elle était de 196,0 mg/m² (min-max : 40,0-506,8 mg/m²) pour le cisplatine.

En ce qui concerne les effets indésirables, nous avons recueilli les toxicités de grade ≥ 3 afin d'évaluer la tolérance au protocole MAC. Il est important de noter qu'aucun patient n'a eu de toxicité de grades 4 et 5. 68% des patients ont eu des effets indésirables.

Cinq patients ont présenté des toxicités hématologiques de grade 3, soit 20%. Sur les cinq patients concernés, il y avait quatre patients avec un CE du canal anal (44,4%) et un patient avec un CE de l'œsophage (7,7%). Ce type de toxicité comprenait quatre neutropénies et une anémie. Aucun patient n'a présenté de toxicités digestives ni de neutropénie fébrile. Nous avons observé que seuls quatre patients, soit 16%, avaient dû être hospitalisés pendant l'utilisation du protocole MAC, dont deux étaient atteints d'un CE du canal anal et deux d'un CE de l'œsophage. Les hospitalisations n'étaient pas liées au traitement (une embolie pulmonaire, un œdème pulmonaire aigu, une fistule rectovaginale et une insuffisance rénale aiguë obstructive), avec une durée médiane d'hospitalisation de dix jours (min-max : 5-25 jours).

2.3.3 Efficacité

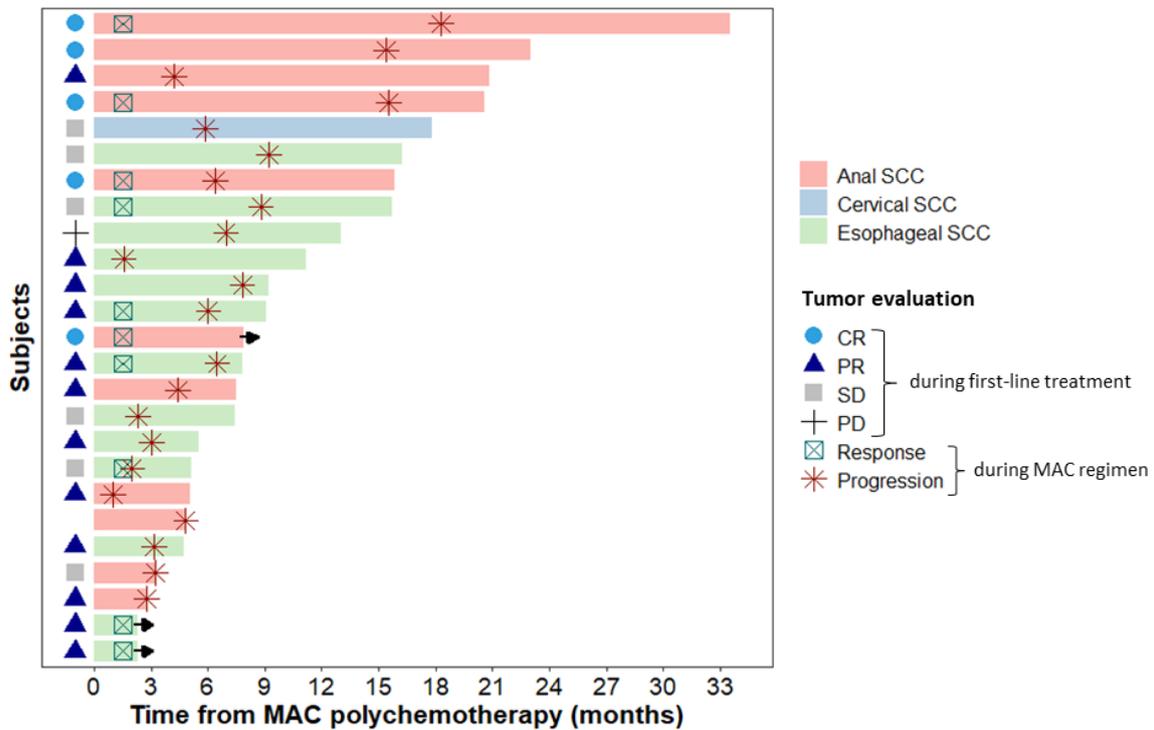


Figure 4 : Swimmer plot illustrant la survie globale pour chaque patient traité par MAC

Abréviations: CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; SCC: squamous cell carcinoma.

Pour la population globale de cette étude, nous avons observé une OS médiane de 12,9 mois (IC95% : 9,0-NA mois), après un suivi médian de 7,8 mois (IC95% : 2,3-33,3 mois). La PFS médiane était de 5,8 mois (IC95% : 3,2-8,7 mois). Nous avons également observé que la patiente atteinte d'un cancer du col de l'utérus avait une PFS de 17,7 mois et une OS de 5,8 mois (**Figure 4**).

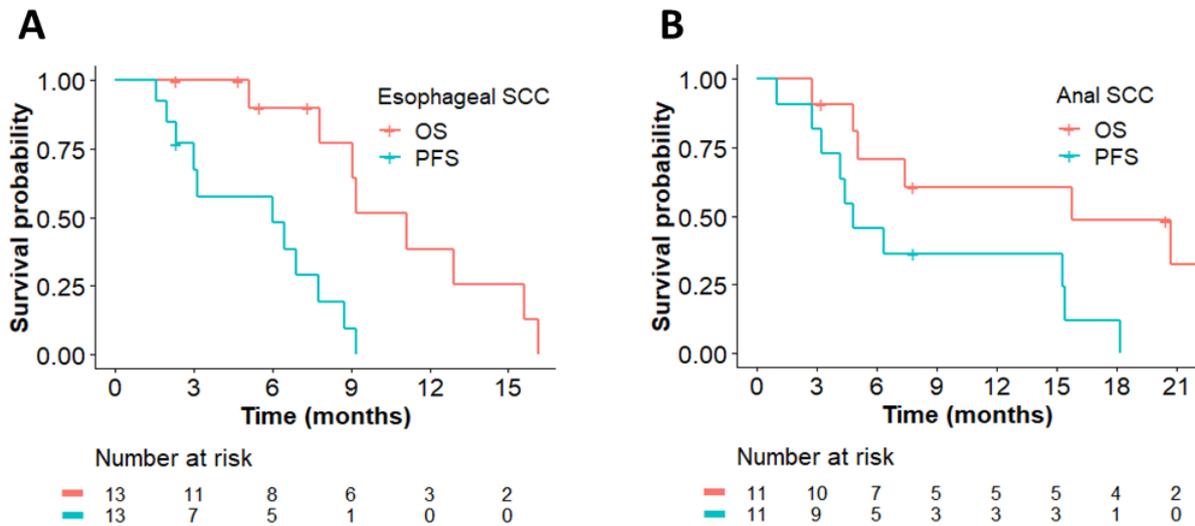


Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) dans les CE de l'œsophage (A) et du canal anal (B)

Nous avons pu observer, dans les sous-groupes en fonction de la localisation (canal anal ou œsophage), une PFS égale à 6 mois (IC95% : 3,0-NA mois) pour les patients atteints d'un CE de l'œsophage et 4,8 mois (IC95% : 4,2-NA mois) pour ceux avec un CE du canal anal (**Figure 5A**). En ce qui concerne l'OS, elle était de 15,8 mois (IC95% : 5,0-NA mois) pour le groupe canal anal et de 11,1 mois (IC95% : 9,0-NA mois) pour le groupe œsophage (**Figure 5B**).

n (%)	Carcinome épidermoïde N=25	Cancer canal anal N=11	Cancer œsophage N=13
Réponse clinique			
Donnée manquante	1	0	1
Oui	11 (45,8)	6 (54,5)	5 (41,7)
Non	13 (54,2)	5 (45,5)	7 (58,3)
Meilleure réponse radiologique			
Réponse complète	2 (8,0)	2 (18,2)	0 (0,0)
Réponse partielle	8 (32,0)	2 (18,2)	6 (46,1)
Maladie stable	8 (32,0)	3 (27,3)	4 (30,8)
Maladie en progression	7 (28,0)	4 (36,3)	3 (23,1)

Tableau 2 : Réponses clinique et radiologique pendant la polychimiothérapie MAC

Nous avons obtenu une réponse clinique chez 45,8% des 25 patients. Cela concernait 54,5% des patients présentant un CE du canal anal et 41,7% des patients avec un CE de l'œsophage (*Tableau 2*).

L'ORR ou taux de réponse objective était de 40%. En effet, nous avons observé 8% de réponses complètes et 32% de réponses partielles. Pour le groupe canal anal, nous avons pu obtenir 18,2% de réponses complètes et 18,2% de réponses partielles. L'ORR pour ce groupe canal anal était de 36,4%. Nous avons également observé 27,3% de maladie stable chez ce groupe.

Pour les patients atteints d'un CE de l'œsophage, aucune réponse complète n'a été observée mais nous avons 46,1% de réponses partielles. L'ORR était de 46,1%. Nous avons également 30,8% de maladie stable (*Tableau 2*).

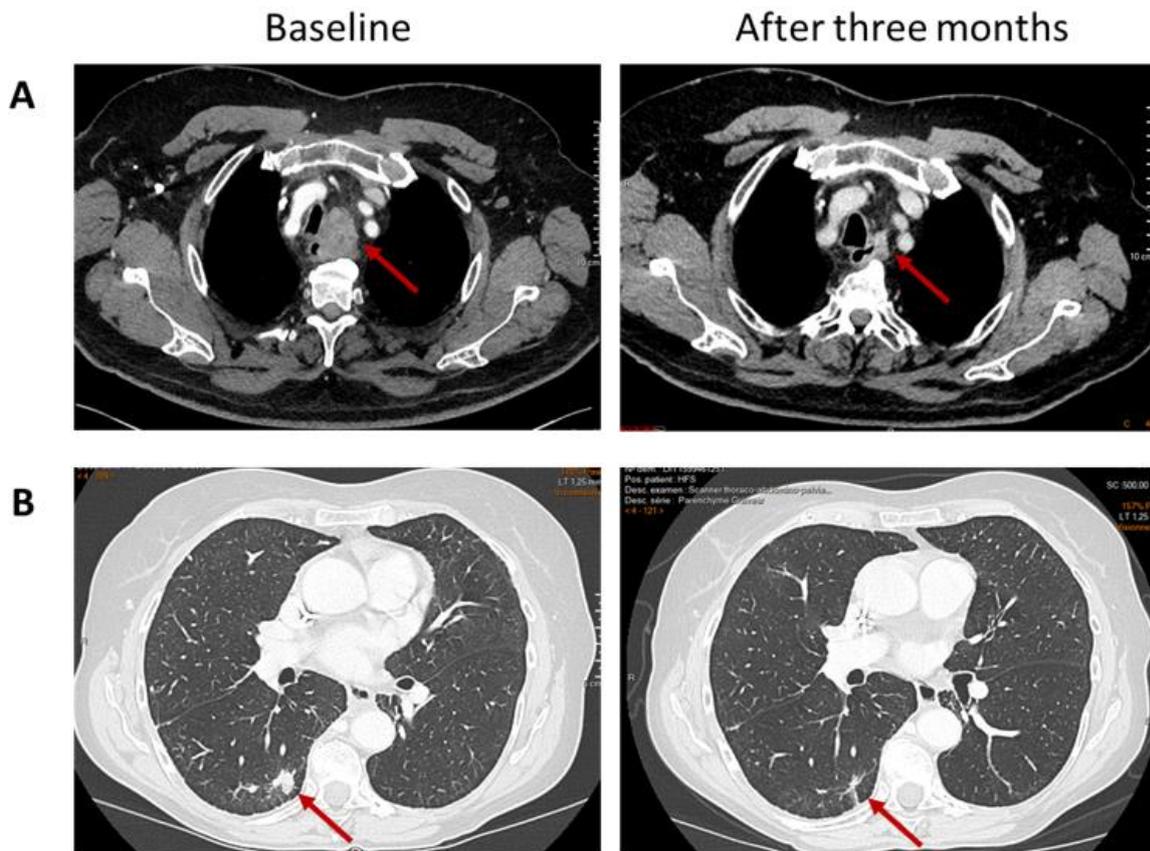


Figure 6 : Images de scanner illustrant la réponse tumorale pendant la polychimiothérapie MAC

Nous pouvons observer sur la **Figure 6A** les imageries montrant une réponse tumorale majeure d'une récurrence locorégionale chez un patient atteint d'un CE œsophagien. Nous pouvons également voir une réponse partielle de métastases pulmonaires chez un patient atteint d'un CE anal (**Figure 6B**). Ces imageries ont été réalisées entre le début et le troisième mois de traitement par MAC.

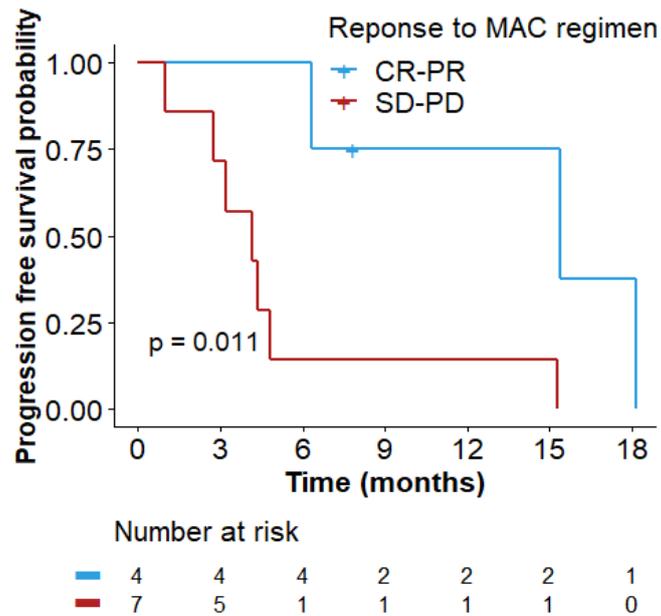


Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie sans progression en fonction de la réponse au protocole MAC pour les carcinomes épidermoïdes du canal anal

Abréviations : CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease.

Pour le CE du canal anal, nous avons observé que les patients ayant eu une réponse objective au protocole MAC (réponse complète et réponse partielle) avaient une PFS significativement meilleure avec 15,4 mois (IC95% : 6,3-NA mois) versus 4,2 mois (IC95% : 2,8-NA mois) ($p = 0,011$; **Figure 7**). L'OS n'était pas significative ($p = 0,13$).

	n (%)	Responders N=4	Non-responders N=7	p value
Gender				1
Men		1 (25.0)	1 (14.3)	
Women		3 (75.0)	6 (85.7)	
Age (years)				0.11
Median (min-max)		65.3 (59.8-68.2)	58.4 (53.6-65.9)	
Performance status				1
0		1 (25.0)	2 (28.6)	
1		3 (75.0)	4 (57.1)	
2		0 (0.0)	1 (14.3)	
Stage				0.24
Locally advanced		0 (0.0)	3 (42.9)	
Metastatic		4 (100.0)	4 (57.1)	
Number of metastatic sites				0.62
Median (min-max)		1.5 (1.0-2.0)	1.0 (0.0-3.0)	
Lymph node metastases				0.58
Yes		2 (50.0)	2 (28.6)	
No		2 (50.0)	5 (71.4)	
Liver metastases				0.24
Yes		0 (0.0)	3 (42.9)	
No		4 (100.0)	4 (57.1)	
Lung metastases				0.09
Yes		3 (75.0)	1 (14.3)	
No		1 (25.0)	6 (85.7)	
HPV status				1
Missing		0	3	
Positive		3 (75.0)	4 (100.0)	
Negative		1 (25.0)	0 (0.0)	
Best response during first-line chemotherapy				0.04
Complete response		4 (100.0)	1 (16.7)	
Partial response			4 (66.6)	
Stable disease			1 (16.7)	
Cumulative dose of platin during first-line chemotherapy (mg)				0.15
Median (min-max)		234.5 (40.0-361.1)	297.3 (188.9-356.3)	
Previous exposure to immunotherapy				1
Yes		2 (50.0)	5 (71.4)	
No		2 (50.0)	2 (28.6)	

Tableau 3 : Caractéristiques des patients dans la cohorte du carcinome épidermoïde du canal anal en fonction de la réponse à la polychimiothérapie MAC

L'âge, le sexe, le performance status, le stade et le site des métastases, ainsi que la dose cumulative de platine avant le début de la MAC ou l'exposition antérieure à l'immunothérapie n'ont pas été associés à une meilleure réponse au protocole MAC. Seuls les antécédents de réponse complète à une chimiothérapie de première ligne ont été identifiés comme un facteur prédictif de l'efficacité du MAC (p=0,04) (**Tableau 3**).

Après le protocole MAC, 15 patients (60,0 %) ont reçu une nouvelle ligne de traitement, incluant sept patients, soit 28%, pour lesquels au moins deux lignes supplémentaires ont été administrées.

2.4 Discussion

A notre connaissance, cette étude est la première évaluation d'un rechallenge de cisplatine dans le cadre des CE digestifs avancés. Un protocole associant méthotrexate, adriamycine et cisplatine (polychimiothérapie MAC) a été évalué chez des patients précédemment traités par une chimiothérapie à base de platine. Le protocole DCF a clairement amélioré les résultats cliniques des CE digestifs. Cependant, les connaissances actuelles pour ces cancers ne donnent pas de recommandations précises après la première ligne de chimiothérapie, et ces cancers ont toujours un mauvais pronostic. Ces patients présentent souvent une neuropathie périphérique qui est un facteur de risque de dégradation de la qualité de vie. Le rationnel du protocole MAC incluait la possibilité de réintroduire le cisplatine chez les patients atteints d'un CE digestif tout en bloquant la synthèse et la réparation de l'ADN par inhibition des folates et des topoisomérases (voies non ciblées dans les lignes de traitement antérieures). Dans notre étude, nous avons observé que le protocole MAC pourrait être une polychimiothérapie intéressante chez les patients avec des cancers du canal anal et de l'œsophage déjà exposés aux sels de platine.

Comme nous avons pu l'expliquer dans l'introduction sur le cisplatine, il existe plusieurs mécanismes de résistance au cisplatine. Lorsque le cisplatine est transporté dans la cellule, il emprunte plusieurs voies. Le cisplatine peut être chimiquement neutralisé par le glutathion ou il peut réagir de manière non spécifique avec plusieurs composants subcellulaires tels que les protéines, l'ARN et l'ADN. C'est aussi pourquoi le cisplatine est de plus en plus utilisé en polychimiothérapie pour éviter l'échappement thérapeutique en ciblant plusieurs voies de signalisation de la prolifération et de la survie des cellules.

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique à effet cytostatique. Il inhibe la transformation de l'acide folique en acide tétrahydrofolique car l'affinité du méthotrexate pour l'enzyme dihydrofolate réductase est plus forte que celle de l'acide folique, le substrat naturel. Par conséquent, la synthèse de l'ADN et la formation de nouvelles cellules sont inhibées (14,62). L'adriamycine (doxorubicine) est un antibiotique de la classe des anthracyclines, agissant comme un agent intercalant, largement utilisé malgré sa toxicité cardiaque (14,63). Le protocole MAC est adapté des protocoles MVAC et FEPMTX et associé à une administration prophylactique primaire de G-CSF afin d'obtenir un meilleur profil de sécurité.

Seuls 20% des patients traités par MAC ont présenté des toxicités hématologiques de grade 3, sans aucune neutropénie fébrile. Aucune autre toxicité de grade ≥ 3 n'est survenue pendant l'exposition au MAC. Une réduction de la dose a été nécessaire pour la moitié des patients et aucun n'a eu à interrompre le traitement à la suite d'une toxicité. Ainsi, le protocole MAC semble mieux toléré que d'autres polychimiothérapies à base de cisplatine. Il est intéressant de noter qu'une bonne intensité de dose de chaque molécule a été obtenue, y compris pour le cisplatine (environ 20 mg/m²/semaine). De façon générale, le protocole MAC a été associé à un profil de tolérance favorable.

D'un point de vue efficacité, le protocole MAC a permis d'obtenir des taux de réponse élevés et de longues survies dans ce contexte. Nous pouvons noter que le protocole MAC a été associé à une meilleure réponse dans le CE que dans les adénocarcinomes. En effet, au début, notre étude n'incluait pas seulement les carcinomes épidermoïdes ; notre cohorte initiale était composée également de 31 patients avec un adénocarcinome de l'œsophage et de l'estomac. Rapidement, nous avons observé que les CE (anaux et œsophagiens) semblaient avoir une meilleure réponse au traitement MAC, en termes d'OS, de PFS et radiologiquement que les cancers de type adénocarcinome (données non présentées).

De plus, nous avons observé une meilleure efficacité dans les CE du canal anal que dans les CE de l'œsophage en termes de réponse complète et de PFS de longue durée. Cette différence peut s'expliquer par la présence quasi-exclusive de maladies métastatiques avec un performance status plus faible dans la cohorte de CE œsophagien, alors que la cohorte de CE du canal anal comprenait des patients avec des maladies localement avancées.

Nous pouvons comparer nos résultats aux données publiées. Des études rétrospectives ont évalué les taxanes (paclitaxel ou docétaxel) ou l'irinotécan dans les CE œsophagiens traités par platine. L'association irinotécan avec docétaxel s'est révélée inefficace avec un ORR de 12,5% et une PFS médiane de 2,1 mois (64). Le paclitaxel hebdomadaire a induit un ORR de 45% et une PFS médiane de 5,2 mois (IC95% : 4,0-6,4 mois) (65). Dans notre cohorte, quatre patients ont été traités par paclitaxel en deuxième ou troisième ligne avant le protocole MAC, avec une seule réponse partielle. De plus, le protocole MAC semble améliorer l'OS médiane avec 11,1 mois (IC95% : 9,0-NA mois) comparé au paclitaxel seul avec 8,4 mois (IC95% : 6,6-10,1 mois) (65).

Dans le cas du CE du canal anal, des études antérieures ont rapporté un ORR plus faible chez les patients traités par le protocole mitomycine associé au 5-FU (26,4%) ou paclitaxel en monothérapie (14,3%) par rapport à la polychimiothérapie MAC (36,4%) (66,67). Une PFS

médiane de 8,5 mois (IC95% : 2,5-15,7 mois) a été observée pour les patients traités par FOLFIRI (irinotécan associé au 5-FU) (67). Ces résultats ont été observés dans le cadre d'une chimiothérapie de deuxième intention après un traitement à base de sels de platine. Cependant, la majorité des patients atteints d'un CE du canal anal dans notre cohorte ont reçu au moins deux lignes de traitement avant le protocole MAC, y compris le paclitaxel, FOLFIRI, ou ces deux protocoles (62,5%). Dans notre population, la PFS médiane était de 4,8 mois (IC95% : 4,2-NA) et l'OS médiane était de 15,8 mois (IC95% : 5,0-NA). Il est intéressant de relever que deux réponses complètes ont été observées chez des patients précédemment traités par paclitaxel. Une PFS plus longue observée chez les patients atteints d'un CE du canal anal présentant une réponse objective (réponse complète et réponse partielle) après le protocole MAC a renforcé la preuve d'efficacité de ce dernier.

L'immunothérapie avec des inhibiteurs de points de contrôle est également évaluée dans les CE digestifs de seconde ligne avec des résultats contradictoires. Dans le CE œsophagien, le nivolumab versus une chimiothérapie à base de taxane a montré un gain en termes d'OS (10,9 mois versus 8,4 mois) mais une diminution en terme de PFS (1,7 mois versus 3,4 mois) (68). De même, l'OS médiane était d'environ 11 mois avec un faible ORR (13,4%) chez les patients exposés à une immunothérapie anti-PD-1/PD-L1 dans la prise en charge des CE du canal anal (69). Nous pouvons noter que l'exposition antérieure à l'immunothérapie n'a pas eu d'influence sur l'efficacité du protocole MAC dans notre cohorte.

Dans cette étude, une réponse favorable à une polychimiothérapie à base de sels de platine en première ligne a permis de prédire les résultats cliniques observés après administration du protocole MAC. La réintroduction du mDCF avait été évaluée antérieurement en traitement de deuxième ligne dans le CE du canal anal métastatique. L'ORR était de 75% avec une PFS médiane de 6,7 mois (IC95% : 3,4-NA mois) (67). Ces données ont renforcé l'idée que le rechallenge du cisplatine est réalisable chez les patients considérés comme répondeurs aux traitements précédents.

Cependant, cette étude présente plusieurs limites : son caractère rétrospectif et son faible nombre de patients inclus. Cependant il est à noter qu'il s'agit d'une maladie peu fréquente et la principale force de cette étude est l'homogénéité de la cohorte. En effet tous les patients ont été traités avec la même prise en charge, quel que soit le centre ou le médecin référent. Cette étude devrait conduire à une étude prospective, avec plus de patients, pour augmenter la puissance et peut-être montrer un bénéfice significatif en termes de survie globale.

2.5 Conclusion

Nos résultats montrent que le rechallenge du cisplatine selon le protocole MAC est sûre et efficace dans les CE digestifs avancés. Les taux élevés de réponse tumorale et l'absence de toxicité limitante suggèrent que cette polychimiothérapie pourrait être considérée comme une option potentielle dans la prise en charge des CE de l'œsophage et du canal anal. Une étude prospective serait souhaitable à l'avenir.

3 Conclusion générale

Les cancers constituent l'une des principales causes de décès dans le monde. Les recherches et avancées scientifiques représentent une source importante pour le progrès de la prise en charge des tumeurs. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés aux tumeurs solides de l'œsophage et du canal anal, tout particulièrement aux carcinomes épidermoïdes qui sont des tumeurs se développant à partir de l'épithélium malpighien. Nous avons observé que ces cancers sont rares mais de mauvais pronostic.

Le cisplatine est l'une des molécules les plus utilisées en chimiothérapie et est souvent administré au sein d'une polychimiothérapie afin de limiter les résistances à ce dernier. Après la première ligne de traitement anticancéreux pour la prise en charge des CE de l'œsophage et du canal anal, il n'y a pas de réelle recommandation, ni de traitement standard ayant fait ses preuves pour les lignes suivantes. Nous avons observé que les patients ayant reçu une première ligne de traitement à base de sel de platine avaient été sensibles à ce dernier. Nous nous sommes donc interrogés sur un possible rechallenge de Cisplatine en XIème ligne de traitement.

Notre étude a permis de montrer que le rechallenge du Cisplatine à travers le protocole MAC pouvait être une éventuelle seconde ligne que l'on pourrait recommander pour les CE de l'œsophage et du canal anal. Cependant, notre étude avait ses limites et une extension du protocole à un nombre plus important de patients dans une prochaine étude serait souhaitable afin d'obtenir plus de résultats significatifs.

Références

1. Les types de cancers | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-cancers/les-types-de-cancers>
2. Définition tumeur solide [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/tumeur-solide>
3. Universalis E. Encyclopædia Universalis. [cité 6 juill 2022]. CANCER - Immunothérapie, Une tumeur solide est une sorte d'organe. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/cancer-immunotherapie/1-une-tumeur-solide-est-une-sort-d-organe/>
4. Panorama des cancers en France_2021.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf
5. Cancer digestif - Épidémiologie cancer digestif et symptômes | Institut Curie [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://curie.fr/page/les-cancers-digestifs>
6. Référence Carcinomes métastatiques [Internet]. [cité 11 juill 2023]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/sforl/carcinomesmetastatiques>
7. Référence Carcinome épidermoïde de l'œsophage [Internet]. [cité 11 juill 2023]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/dsrc/carcinome-epidermoide-de-l-oesophage>
8. Référence Anus [Internet]. [cité 11 juill 2023]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/dsrc/anus>
9. Rancoule C, Guy JB, Vallard A, Ben Mrad M, Rehailia A, Magné N. Les 50 ans du cisplatine. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2017;104(2):167-76.
10. Cisplatine — acadpharm [Internet]. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Cisplatine>
11. Harrap KR. La découverte et le développement de nouveaux agents antitumoraux dérivés du cis-platine*. *Cah Oncol*. 1995;
12. Sciences : quand le hasard a entraîné la découverte du cisplatine [Internet]. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.lejdd.fr/Societe/Sciences-quand-le-hasard-a-entraîne-la-decouverte-du-cisplatine-804403-3151247>
13. CISPLATINE ACCORD 1 mg/ml sol diluer p perf - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/cisplatine_accord_1_mg_ml_sol_diluer_p_perf-104112.html
14. Vital Durand D, Le Junne C. DOROSZ Guide pratique des médicaments. 37e édition 2018. MALOINE; 2018.
15. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 2e éd. deboeck SUPERIEUR; 2018. 207 p.

16. Makovec T. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy. *Radiol Oncol.* 28 mars 2019;53(2):148-58.
17. Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* oct 2014;740:364-78.
18. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 14 juin 2023]. Revue générale de la pharmacocinétique - Pharmacologie clinique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-pharmacocin%C3%A9tique>
19. Alexandre J. Principes de Pharmacocinétique.
20. Résumé des caractéristiques du produit - CISPLATINE TEVA 1 mg/1 mL, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 juin 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68377552&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
21. Définition adjuvant [Internet]. [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/adjuvant>
22. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;
23. Imbs DC. Étude de la pharmacocinétique du pazopanib en association avec le cisplatine à partir de données issues d'un essai de phase I.
24. Filleron T. Schéma des Essais de phase I en cancérologie.
25. Ishida S, Lee J, Thiele DJ, Herskowitz I. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proc Natl Acad Sci.* 29 oct 2002;99(22):14298-302.
26. The Internalization and Degradation of Human Copper Transporter 1 following Cisplatin Exposure | Cancer Research | American Association for Cancer Research [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/66/22/10944/526531/The-Internalization-and-Degradation-of-Human>
27. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. A Family of Drug Transporters: the Multidrug Resistance-Associated Proteins. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 16 août 2000;92(16):1295-302.
28. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, et al. DNA Repair by ERCC1 in Non-Small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med.* 7 sept 2006;355(10):983-91.
29. Topping RP, Wilkinson JC, Scarpinato KD. Mismatch Repair Protein Deficiency Compromises Cisplatin-induced Apoptotic Signaling. *J Biol Chem.* mai 2009;284(21):14029-39.

30. Gifford G, Paul J, Vasey PA, Kaye SB, Brown R, on behalf of the Scottish Gynaecological Clinical Trials Group. The Acquisition of hMLH1 Methylation in Plasma DNA after Chemotherapy Predicts Poor Survival for Ovarian Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 6 juill 2004;10(13):4420-6.
31. Michaud WA, Nichols AC, Mroz EA, Faquin WC, Clark JR, Begum S, et al. Bcl-2 Blocks Cisplatin-Induced Apoptosis and Predicts Poor Outcome Following Chemoradiation Treatment in Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 27 févr 2009;15(5):1645-54.
32. Branch P, Masson M, Aquilina G, Bignami M, Karran P. Spontaneous development of drug resistance: mismatch repair and p53 defects in resistance to cisplatin in human tumor cells. *Oncogene.* juin 2000;19(28):3138-45.
33. Berkel C, Cacan E. Estrogen- and estrogen receptor (ER)-mediated cisplatin chemoresistance in cancer. *Life Sci.* 1 déc 2021;286:120029.
34. FMC-HGE [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Prise en charge du carcinome épidermoïde du canal anal. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-du-carcinome-epidermoide-du-canal-anal/
35. Squamous-cell carcinoma. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Squamous-cell_carcinoma&oldid=1132270481
36. Sheikh M, Roshandel G, McCormack V, Malekzadeh R. Current Status and Future Prospects for Esophageal Cancer. *Cancers.* janv 2023;15(3):765.
37. Carcinome épidermoïde du canal anal (prise en charge) - CNPHGE [Internet]. 2020 [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/carcinome-epidermoide-du-canal-anal/>
38. Vendrely V. Prise en charge du carcinome épidermoïde du canal anal.
39. Gondal TA, Chaudhary N, Bajwa H, Rauf A, Le D, Ahmed S. Anal Cancer: The Past, Present and Future. *Curr Oncol.* mars 2023;30(3):3232-50.
40. Le cancer de l'œsophage : points clés - Cancers de l'œsophage [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-l-oesophage/Le-cancer-de-l-oesophage-points-cles>
41. Cancer de l'œsophage et facteurs de risque • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-loesophage/>
42. tncd_chap-01-cancer_oesophage_et_jog_25-07-2022.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-01-cancer_oesophage_et_jog_25-07-2022.pdf
43. Borg C, Cacheux W, Fabre J, François É, Goere D, Goujon G, et al. Recommandations communes avec la SNFCP (Société Nationale Française de Colo-Proctologie).

44. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, Sonawane K, Nyitray AG, Liu Y, et al. Recent Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality in the United States, 2001–2015. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 août 2020;112(8):829-38.
45. Kim S, François E, André T, Samalin E, Jary M, El Hajbi F, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* août 2018;19(8):1094-106.
46. Kim S, Buecher B, André T, Jary M, Bidard FC, Ghiringhelli F, et al. Atezolizumab plus modified docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil (mDCF) regimen versus mDCF in patients with metastatic or unresectable locally advanced recurrent anal squamous cell carcinoma: a randomized, non-comparative phase II SCARCE GERCOR trial. *BMC Cancer.* déc 2020;20(1):352.
47. Hervé L, Kim S, Boustani J, Klajer E, Pernot M, Nguyen T, et al. Modified DCF (Docetaxel, Cisplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy is effective for the treatment of advanced rectal squamous cell carcinoma. *Front Oncol.* 17 nov 2022;12:974108.
48. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 3 févr 2022;386(5):449-62.
49. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet.* 28 août 2021;398(10302):759-71.
50. Kato K, Ito Y, et al. A randomized controlled phase III trial comparing two chemotherapy regimen and chemoradiotherapy regimen as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer, JCOG1109 NExt study.
51. Naito Y, Yamada K, Imamura Y, Ishii H, Matsuo N, Tokito T, et al. Rechallenge treatment with a platinum-based regimen in patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer. *Med Oncol.* 2 avr 2018;35(5):61.
52. Bergamini A, Pisano C, Di Napoli M, Arenare L, Della Pepa C, Tambaro R, et al. Cisplatin can be safely administered to ovarian cancer patients with hypersensitivity to carboplatin. *Gynecol Oncol.* janv 2017;144(1):72-6.
53. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* mai 2019;30(5):672-705.
54. Hack J, Crabb SJ. Platinum-Based Chemotherapy ‘Rechallenge’ in Advanced Non-ovarian Solid Malignancies. *Clin Oncol.* août 2022;34(8):e329-44.
55. Wong RL, Ferris LA, Do OA, Holt SK, Ramos JD, Crabb SJ, et al. Efficacy of Platinum Rechallenge in Metastatic Urothelial Carcinoma After Previous Platinum-Based Chemotherapy for Metastatic Disease. *The Oncologist.* 1 déc 2021;26(12):1026-34.

56. Kazuo K, Yutaka Y, Toshiharu S, et al. 5-Fluorouracil, methotrexate, leucovorin, CDDP and epirubicin (FEPMTX): a wide-spectrum regimen of salvage chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer.
57. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, et al. Preliminary Results of M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) for Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium. *J Urol*. mars 1985;133(3):403-7.
58. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer*. 15 déc 1989;64(12):2448-58.
59. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, et al. M-Vac (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) for Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium. *J Urol*. mars 1988;139(3):461-9.
60. Maase H von der, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 21 sept 2016 [cité 6 juill 2023]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2000.18.17.3068?role=tab>
61. Sternberg CN, Mulder P de, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, Oosterom AT van, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*. 1 janv 2006;42(1):50-4.
62. METHOTREXATE ACCORD 100 mg/ml sol diluer p perf - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/methotrexate_accord_100_mg_ml_sol_diluer_p_perf-189013.html
63. DOXORUBICINE TEVA 10 mg/5 ml sol inj p perf - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/doxorubicine_teva_10_mg_5_ml_sol_inj_p_perf-3589.html
64. Lordick F, Von Schilling C, Bernhard H, Hennig M, Bredenkamp R, Peschel C. Phase II trial of irinotecan plus docetaxel in cisplatin-pretreated relapsed or refractory oesophageal cancer. *Br J Cancer*. août 2003;89(4):630-3.
65. Yun T, Han JY, Lee JS, Choi HL, Kim HY, Nam BH, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and capecitabine in patients with metastatic or recurrent esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. déc 2011;11(1):385.
66. Saint A, Evesque L, Falk AT, Cavaglione G, Montagne L, Benezery K, et al. Mitomycin and 5-fluorouracil for second-line treatment of metastatic squamous cell carcinomas of the anal canal. *Cancer Med*. nov 2019;8(16):6853-9.
67. Stouvenot M, Meurisse A, Saint A, Buecher B, André T, Samalin E, et al. Second-line treatment after docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell

carcinomas of the anus. Pooled analysis of prospective Epitopes-HPV01 and Epitopes-HPV02 studies. *Eur J Cancer*. 1 févr 2022;162:138-47.

68. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 nov 2019;20(11):1506-17.
69. Spehner L, Boustani J, Cabel L, Doyen J, Vienot A, Borg C, et al. Present and Future Research on Anal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*. 2 août 2021;13(15):3895.

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : DONEY Edwige
Thèse soutenue le : mercredi 13 septembre 2023 à 9h

Titre de la thèse : EVALUATION DU RECHALLENGE DU CISPLATINE PAR LA POLYCHIMIOThERAPIE MAC (METHOTREXATE, ADRIAMYCINE ET CISPLATINE) DANS LES CARCINOMES EPIDERMOIDES DE L'oesOPHAGE ET DU CANAL ANAL

Résumé :

Les cancers constituent l'une des principales causes de décès dans le monde. Les carcinomes épidermoïdes (CE) de l'œsophage et du canal anal sont rares mais de mauvais pronostic. Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation d'une polychimiothérapie nommée DCF (docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracile) en première ligne de traitement pour la prise en charge de ces cancers. Cependant, aucune recommandation n'est établie à ce jour pour les lignes de traitement suivantes. Dans ce travail de thèse, nous avons cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance d'un rechallenge en cisplatine en association au méthotrexate et à l'adriamycine (polychimiothérapie MAC).

Nous avons analysé rétrospectivement tous les patients atteints d'un CE digestif avancé et traités par le protocole MAC. Les critères d'évaluation étaient l'efficacité et la tolérance.

Au total, 25 patients prétraités par une chimiothérapie à base de sels de platine ont été étudiés. Le nombre médian de cycles était de six, sans interruption pour cause de toxicité. Des effets indésirables de grade 3 ont été signalés chez seulement 20% des patients (neutropénie et anémie). Dans le cas du CE œsophagien (n=13), la survie médiane sans progression (PFS) et la survie globale (OS) étaient respectivement de 6,0 mois (IC95% : 3,0-NA mois) et 11,1 mois (IC95% : 9,0-NA mois) ; avec un taux de réponse objective (ORR) de 46,1%. Dans le cas du cancer anal (n=11), les médianes de la PFS et de l'OS étaient de 4,8 mois (IC95% : 4,2-NA mois) et de 15,8 mois (IC95% : 5,0-NA mois) ; l'ORR était de 36,4% dont 18,2% de réponses complètes. Les patients qui ont obtenu une réponse objective ont eu une PFS plus longue (15,4 mois contre 4,2 mois, p=0,011). Des antécédents de réponse favorable à une chimiothérapie de première ligne ont permis de prédire les résultats observés après l'administration du protocole MAC.

Notre étude a permis de montrer que le rechallenge du cisplatine, à travers le protocole MAC, est bien toléré et efficace dans le traitement des CE digestifs avancés et pourrait être considéré comme une option potentielle.

Mots clés : Rechallenge, cisplatine, polychimiothérapie, carcinome épidermoïde, canal anal, œsophage