HAL
open science

Toxicité cardio-vasculaire de la chimiothérapie atteints de carcinomes de la tête et du cou: impact sur la prise en charge thérapeutique revue de la littérature et étude rétrospective sur 79 patients

Christelle Jouannaud

To cite this version:

Christelle Jouannaud. Toxicité cardio-vasculaire de la chimiothérapie atteints de carcinomes de la tête et du cou: impact sur la prise en charge thérapeutique revue de la littérature et étude rétrospective sur 79 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2002. hal-01738852

HAL Id: hal-01738852

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738852

Submitted on 20 Mar 2018

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

DOUBLE
160677

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
2002 N° 92

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Christelle JOUANNAUD

le 26 septembre 2002

Toxicité cardio-vasculaire de la chimiothérapie chez les patients atteints de carcinomes de la tête et du cou.
Impact sur la prise en charge thérapeutique.
Revue de la littérature et étude rétrospective sur 79 patients.

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur CONROY	Président
M. le Professeur SIMON	Juge
M. le Professeur PEIFFERT	Juge
Melle le Docteur HENNETON	Juge
M. le Docteur GEOFFROIS	Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 209955 2

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
2002 N°

SCD - UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Christelle JOUANNAUD

le 26 septembre 2002

Toxicité cardio-vasculaire de la chimiothérapie chez les patients atteints de carcinomes de la tête et du cou. Impact sur la prise en charge thérapeutique. Revue de la littérature et étude rétrospective sur 79 patients.

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur CONROY	Président
M. le Professeur SIMON	Juge
M. le Professeur PEIFFERT	Juge
Melle le Docteur HENNETON	Juge
M. le Docteur GEOFFROIS	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Henry COUDANE**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT
Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM
Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes)*

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie)*

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)*

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie)*

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET
Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL – Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT
Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie)*

Professeur Marc-André BIGARD
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne)*

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL
Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS
Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET

Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*
Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marie-Nathalie SARDA
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE
Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

======

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Thierry CONROY
Professeur de Cancérologie Clinique

Nous vous remercions d'avoir accepté la présidence de notre jury de thèse.
Trouvez dans ce travail le témoignage de notre sincère gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Claude SIMON
Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie

Soyez remercié d'avoir accepté d'examiner notre travail et d'être membre du jury.

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT
Professeur de Cancérologie Radiothérapie

Nous apprécions votre présence dans notre jury.
Nous vous remercions de juger notre travail.

Mademoiselle le Docteur Catherine HENNETON
Cardiologue

Nous sommes honorés de vous compter parmi les membres du jury.
Nous vous remercions pour l'attention que vous avez portée à ce travail et pour vos précieux conseils.

Monsieur le Docteur Lionnel GEOFFROIS
Oncologue médical

Vous nous avez confié ce travail et guidé dans sa réalisation.
Soyez remercié pour votre disponibilité et la pertinence de vos avis.

A mes parents,
A qui je dois aujourd'hui de soutenir cette thèse
En témoignage de mon affection
Papa, j'aurai tant aimé que tu sois là...

A Philippe,
Quel bonheur que de t'avoir à mes côtés
Pour ta présence, ton soutien, ta bonne humeur, ton aide à relativiser ... et tout le reste
En témoignage de mon Amour
Après ce bout de chemin en Lorraine, en route pour une nouvelle aventure...

A Maxence,
Quelle joie que de te voir courir, t'entendre rire, te faire des bisous et te chatouiller...
Petit bonhomme plein de vie, tu es mon soleil

A mes sœurs,
Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études
Sans votre amour, je n'y serai pas parvenu
A leurs époux
A Camille, Morgane, Lauriane et Manon, indispensables à mon bien-être

A Mémère Gisèle,
Pour sa gentillesse et sa douceur

Aux autres membres de ma famille

A ma belle-famille,
Pour votre accueil, votre gentillesse et votre disponibilité

A Célia,
Pour ton courage, ta force de vivre, tes conseils, ton soutien et ton réconfort…
En un mot, pour ton amitié si précieuse
A tes deux hommes

A Olivier,
Pour ton rire, ta joie de vivre, ta sensibilité, ton amitié
Et ta danse de l'autruche qui plaît tant à mon fils…

A mes amis, d'ici et d'ailleurs,
Je vais m'éloigner de certains pour me rapprocher d'autres,
Merci d'être là

Aux équipes soignantes du Centre Alexis Vautrin,
Pour votre présence, votre soutien, votre compétence et votre disponibilité
Pour nos rires

A l'équipe du service d'Oncologie Médicale du CHR de Metz,
Pour les éclats de rire de Joce, la gentillesse de Nadine et d'Elisabeth, la bonne humeur « ronchonnante » de Roberta, la sympathie de Mémère
Et aux autres membres de l'équipe …merci

A Madame le Docteur Sabine Walter,
Auprès de qui j'ai beaucoup appris durant trois semestres

A Monsieur le Docteur Christian Platini,
Pour votre bonne humeur…il est bien agréable de travailler à vos côtés

Carpe diem

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 18

ATHEROSCLEROSE ET MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE 21

I.ATHEROSCLEROSE 22

1)DEFINITION 22

2)QUELQUES CHIFFRES 23

3)PHYSIOPATHOLOGIE 23

3.1 Réaction inflammatoire à l'agression de l'endothélium 23

3.2 Hypothèse infectieuse 24

3.3 Hypothèse monoclonale 24

4)FACTEURS DE RISQUE D'ATHEROSCLEROSE 24

4.1 Facteurs de risque classiques 25

A. Anomalies lipidiques 25

a) L'hypercholestérolémie 25

b) L'hypertriglycéridémie 25

B. Hypertension artérielle 25

C. Diabète 26

D. Tabac 26

E. Age 26

F. Sexe 26

G. Stress, personnalité et sédentarité 27

H. Obésité 27

I. Antécédents familiaux 27

4.2 Facteurs de risque émergents 28

A. Facteurs de coagulation et d'hémostase 28

B. Protéine C réactive 28

C. Homocystéine 28

II.MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE 29

1)DEFINITION 29

2)QUELQUES CHIFFRES 29

3)PHYSIOPATHOLOGIE 29

4)LES FACTEURS DE RISQUE DE MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE 30

4.1 Les situations cliniques à risque 30
A. La chirurgie 30
B. L'immobilisation 31
C. L'âge 31
D. Le cancer 31
E. Les cardiopathies 31
F. Les maladies neurologiques 31
G. L'environnement hormonal 32
H. L'antécédent de maladie thrombo-embolique 32
I. Autres 32
4.2 Les anomalies de l'hémostase 32
A. Les anomalies acquises 32
B. Les anomalies constitutionnelles 33
a) déficit en inhibiteur de la coagulation 33
b) résistance à l'action de la protéine C activée 33
c) mutation du gène de la prothrombine 33
d) hyperhomocystéinémie 34

CANCERS DE LA TETE ET DU COU 35
I.RAPPELS ANATOMIQUES 36
II.ANATOMIE PATHOLOGIQUE 38
III.QUELQUES CHIFFRES 38
1)LA SITUATION EN FRANCE 38
2)LA FRANCE DANS LE MONDE 39
IV.LES FACTEURS DE RISQUE 40
1)LE TABAC 40
2)L'ALCOOL 41
3)L'ASSOCIATION TABAC ET ALCOOL 41
4)LES VIRUS 42
4.1 Epstein-Barr virus 42
4.2 Human papillomavirus 42
5)L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE 43
6)L'ALIMENTATION ET LE MODE DE VIE 43
V.LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES 43

1)PRINCIPES THERAPEUTIQUES 44
1.1 La chirurgie 44
1.2 La radiothérapie 44
1.3 La chimiothérapie 45
A. La chimiothérapie palliative 45
B. La chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante 46
C. La stratégie de préservation laryngée 46
D. La radio-chimiothérapie adjuvante 46
E. La radio-chimiothérapie concomittante exclusive 47
2)LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES 47

TOXICITE CARDIO-VASCULAIRE DES MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES 48
I.CISPLATINE 49
1)CISPLATINE ET ISCHEMIE MYOCARDIQUE 49
2)CISPLATINE, TROUBLES DU RYTHME ET TROUBLES DE LA CONDUCTION 50
3)CISPLATINE ET ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL 50
4)CISPLATINE ET HYPERTENSION ARTERIELLE 51
5)CISPLATINE ET MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE 51
6)ETIO-PATHOGENIE 51
II.5-FLUOROURACILE 53
1)5-FLUOROURACILE ET TOXICITE CARDIAQUE 53
1.1 Modes de révélation 53
1.2 Taux d'incidence et de mortalité 53
1.3 Facteurs prédisposants 53
1.4 Influence du mode d'administration et de la posologie 54
1.5 Influence de l'association avec le cisplatine 54
1.6 Evolution des complications cardiaques 54
2)5-FLUOROURACILE ET TOXICITE VASCULAIRE PERIPHERIQUE 55
3)ETIO-PATHOGENIE 55

MATERIELS ET METHODES 58

RESULTATS 60

I.CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES 61
II.PRESENTATION CLINIQUE 61
III.PROPOSITION THERAPEUTIQUE 62
IV.STATUT CARDIO-VASCULAIRE 62
V.BILAN CARDIO-VASCULAIRE 63
VI.MODIFICATION DU PROGRAMME THERAPEUTIQUE 67
VII.PROTOCOLES DE CHIMIOTHERAPIE 69
VIII.MODIFICATION DU STATUT CARDIO-VASCULAIRE 69
IX.AUX DERNIERES NOUVELLES 69

DISCUSSION 71
I.LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE TUMEUR DES VADS ONT-ILS UN STATUT CARDIO-VASCULAIRE DIFFERENT DE LA POPULATION GENERALE ? 72
1)HYPERTENSION ARTERIELLE 72
2)LIPIDES ET GLUCIDES 73
3)OBESITE 74
4)ATHEROSCLEROSE 74
II.QUEL EST L'INTERET D'UN BILAN CARDIOLOGIQUE PRETHERAPEUTIQUE ? 77
1)DIAGNOSTIC DE PATHOLOGIES OU FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES 77
2)BILAN PRETHERAPEUTIQUE 79
III.LE STATUT CARDIO-VASCULAIRE DES PATIENTS INFLUENCE-T-IL LA DECISION DE CHIMIOTHERAPIE? 82
IV.LA CHIMIOTHERAPIE INFLUENCE-T-ELLE LE STATUT CARDIO-VASCULAIRE DES PATIENTS ? 84
1)DOULEUR THORACIQUE 84
2)DECOMPENSATION CARDIAQUE 85
3)MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE 86
4)MORT SUBITE 86

CONCLUSION 89

BIBLIOGRAPHIE 92

ANNEXES 110
ANNEXE 1 111
ANNEXE 2 114
ANNEXE 3 119
ANNEXE 4 122

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

INTRODUCTION

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures sont des pathologies fréquentes. Ils occupent, en France chez l'homme, le quatrième rang après les cancers bronchiques, le cancer de prostate et les cancers colo-rectaux. Ils sont sept fois moins fréquents chez la femme.

Le traitement de ces tumeurs fait appel aux trois grandes disciplines suivantes : chirurgie, radiothérapie et oncologie médicale.

L'objectif thérapeutique est d'obtenir le meilleur contrôle loco-régional possible avec le meilleur résultat fonctionnel.

Les trois modalités thérapeutiques sont soit utilisées de manière exclusive soit diversement associées selon les caractéristiques de la tumeur et du patient. Les caractéristiques de la tumeur sont codifiées par son siège, son extension (classification TNM), son histologie, et cette codification permet de proposer des standards thérapeutiques. Ces conduites-à-tenir sont ensuite nuancées par les caractéristiques du patient. Celles-ci doivent prendre en compte certes l'état physiologique et l'âge du patient, mais également ses co-morbidités. Parmi celles-ci, il nous semble nécessaire d'attacher une importance particulière aux pathologies cardio-vasculaires car l'impression est, d'après notre expérience clinique, que ces patients sont fragiles sur ce plan et que les attitudes thérapeutiques proposées sont source de toxicité cardio-vasculaire, notamment la chimiothérapie.

En effet, le cisplatine et le 5-fluorouracile sont les molécules cytotoxiques les plus utilisées dans ce domaine et possèdent des effets secondaires au niveau cardiaque et au niveau vasculaire.

On ne retrouve pas, dans la littérature, d'études s'intéressant au statut cardio-vasculaire de ces patients et à la toxicité cardio-vasculaire de la chimiothérapie. C'est pourquoi, il nous est apparu important de réaliser cette étude afin de préciser l'impact de la toxicité cardio-vasculaire sur la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancers de la tête et du cou.

Nous passerons donc en revue les facteurs de risque d'athérosclérose et de maladie veineuse thrombo-embolique, l'épidémiologie et les principes thérapeutiques des tumeurs des voies aéro-digestives supérieures puis la toxicité cardio-vasculaire des médicaments cytotoxiques.

Nous aborderons ensuite l'impact de cette toxicité sur la prise en charge thérapeutique en considérant quatre points : le statut cardio-vasculaire de ces patients, le bilan préthérapeutique cardio-vasculaire à réaliser, l'influence de ce statut cardio-vasculaire sur la décision de chimiothérapie et les complications cardio-vasculaires de la chimiothérapie.

Nous comparerons chacun de ces points aux données de la littérature.

ATHEROSCLEROSE

ET

MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE

I. ATHEROSCLEROSE

1) DEFINITION

L'Organisation Mondiale de la Santé a établi une définition purement descriptive de l'athérosclérose : « l'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre. Elle consiste en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires. Le tout accompagné de modifications de la média. »

Avant de présenter la pathologie de la paroi artérielle, il convient de rappeler sa structure normale.

Trois tuniques sont disposées de façon concentrique de la cavité endoluminale vers la périphérie de l'artère. L'intima est composée d'une seule couche continue de cellules endothéliales. Elle borde la lumière artérielle et repose sur une membrane basale séparée de la limitante élastique interne par un espace virtuel acellulaire, la zone sous-endothéliale. Limitée par les limitantes élastiques interne et externe, la média est la tunique principale de l'artère et est composée d'une ou plusieurs couches (suivant le calibre des artères) de cellules musculaires lisses. Enfin, l'adventice est un lacis lâche de faisceaux de collagène, de fibres élastiques, de cellules musculaires lisses, de fibroblastes et comporte également nerfs et vasa nervorum.

L'athérosclérose associe différents remaniements qui constituent différentes lésions.

La strie lipidique est petite, non obstructive, strictement localisée à l'intima et contient une accumulation importante de cellules musculaires lisses et de macrophages remplis de lipides (cellules spumeuses).

La plaque fibreuse est une zone surélevée en dôme dont la surface bombe dans la lumière artérielle. Elle se compose d'un noyau central de lipides extracellulaires et de débris de cellules nécrotiques, recouvert d'une couche ou d'un manchon fibromusculaire contenant des cellules musculaires lisses et du collagène.

Toute la portée pathologique des plaques athéroscléreuses est dans leur propension à se compliquer. Les complications sont au nombre de six : sténose, hémorragie, ulcération, thrombose, calcification et évolution ectasiante.

La séquence « ulcération- thrombose- incorporation du thrombus » semble être le mode essentiel de croissance des plaques athéroscléreuses.[1]

2) QUELQUES CHIFFRES

De par ces complications, l'athérosclérose est pourvoyeur d'ischémie d'origine artérielle et son expression clinique est majeure sur trois sites : artères coronaires, artères cérébrales et artères des membres inférieurs. Il s'agit de la première cause de mortalité dans les pays industrialisés.

En France, on estime à environ 120000 le nombre annuel d'infarctus du myocarde. La mortalité reste lourde même si on assiste à sa diminution depuis les 30 dernières années. A la phase aiguë, elle est de l'ordre de 50%, les 2/3 des décès survenant avant l'arrivée à l'hôpital. A un an, elle est de 5 à 10%, puis de 5% par an, soit six fois plus élevée que celle des sujets du même âge sans coronaropathie.

Les accidents ischémiques cérébraux sont la 3ème cause de mortalité et la 1ère cause de handicap acquis dans les pays développés. En France, la mortalité par accident vasculaire cérébral chez les hommes de 40 à 69 ans est estimée à 8,2%.

La prévalence de l'artériopathie des membres inférieurs est de 2 à 3% chez les hommes et 1 à 1,5% chez les femmes après 60 ans. L'évolution de l'artériopathie des membres inférieurs est le plus souvent lente et bénigne dans ses conséquences locales mais l'espérance de vie est réduite par excès de mortalité cardio-vasculaire.[1,2]

3) PHYSIOPATHOLOGIE

Il existe différentes théories pour l'athérogénèse.

3.1 Réaction inflammatoire à l'agression de l'endothélium

Il s'agit de l'hypothèse généralement admise, basée sur plusieurs données expérimentales.

Les cellules endothéliales bordant l'intima sont exposées à des agressions continues ou répétées menaçant leur intégrité et provoquant pour ces cellules la perte de leurs fonctions normales et de leur rôle de barrière.

L'agression peut être le traumatisme métabolique de l'hypercholestérolémie chronique, le traumatisme mécanique de l'hypertension, le traumatisme endocrinien du diabète, le

traumatisme toxique du tabac, le traumatisme dégénératif du vieillissement ou le traumatisme génétique de l'hérédité.

Les lésions des cellules endothéliales amorceraient toute une série d'événements qui aboutirait à l'augmentation du contingent de cellules musculaires lisses et de macrophages ainsi que l'accumulation de tissu conjonctif et de lipides.

3.2 Hypothèse infectieuse

Le premier à faire mention d'une origine infectieuse pour les plaques athéromateuses fut Sir William Osler en 1908. Depuis de nombreuses études épidémiologiques et cliniques ont montré la relation entre athérome et micro-organismes. Les agents pathogènes les plus fréquemment mis en cause sont Chlamydia pneumoniae,[3,4] le Cytomégalovirus[5] et Herpès Simplex Virus. D'autres agents, comme Helicobacter pylori, Streptococcus sanguis, virus coxsackie B , Epstein Barr virus et le virus de l'hépatite A, sont cités.[6,7]

3.3 Hypothèse monoclonale

Chaque lésion d'athérosclérose est considérée comme un petit néoplasme bénin dérivant d'une seule cellule ayant été transformée soit par des virus, soit par des agents chimiques ou d'autres mutagènes.[8]

4) FACTEURS DE RISQUE D'ATHEROSCLEROSE

L'étude de Framingham fut la première grande étude épidémiologique prospective en pathologie cardio-vasculaire et débuta en 1948. De cette étude ont émergé les principaux facteurs de risque dont le terme apparaît pour la première fois dans la littérature en 1961.[9]

Un facteur de risque se définit comme une situation clinique ou biologique qui augmente la probabilité de développer un jour une maladie cardio-vasculaire.

Depuis cette étude, de nombreuses autres ont retrouvé divers facteurs de risque, si bien qu'aujourd'hui on en comptabilise plus de 200.

Nous verrons d'abord les facteurs de risque dits classiques puis les principaux facteurs de risque dits émergents.

4.1 Facteurs de risque classiques

A. Anomalies lipidiques

a) L'hypercholestérolémie :

La première relation formelle entre hypercholestérolémie et athérosclérose prématurée fut évoquée par Müller en 1939, au cours de la xanthomatose hypercholestérolémique familiale.

Ceci fut confirmé par les enquêtes prospectives et l'hypercholestérolémie ressort comme un facteur de risque indépendant.[10]

L'étude des lipoprotéines a affiné l'analyse épidémiologique du cholestérol. En effet, celui-ci est transporté par différentes lipoprotéines qui lui confèrent des propriétés inverses : les lipoprotéines de basse densité (LDL) ont un effet athérogène par dépôt du cholestérol dans les artères alors que les lipoprotéines de haute densité (HDL) ont un rôle protecteur par captation du cholestérol en excès dans les cellules de la paroi artérielle en vue de son excrétion hépatique.

Le risque cardio-vasculaire est donc proportionnel au taux du LDL-cholestérol et inversement proportionnel au taux du HDL-cholestérol.

Il n'y a pas de valeur seuil individualisable en dessous de laquelle le risque serait nul car la maladie athéromateuse est multifactorielle et l'association de plusieurs facteurs de risque a un effet multiplicateur.

b) L'hypertriglycéridémie :

La relation entre hypertriglycéridémie et maladie coronarienne reste controversée : si certaines études ont montré que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque indépendant,[11] et que l'incidence des accidents coronariens diminue quand la triglycéridémie baisse,[12] d'autres encore ont montré que la relation disparaissait après ajustement prenant en compte les autres facteurs de risque.

B. Hypertension artérielle

Une pression artérielle élevée est un facteur de risque d'athérosclérose, surtout de cardiopathie ischémique et de pathologie vasculaire cérébrale.

Il existe en effet une relation continue, stratifiée et indépendante entre le niveau de pression systolique, celui de pression diastolique et le risque de survenue de maladie cardio-vasculaire.[13,14]

D'autre part, on note également le rôle multiplicateur de l'association à d'autres facteurs de risque. Ainsi, la pression artérielle optimale chez un sujet sans co-facteur associé est de 138/85 alors que chez le sujet diabétique cette tension est de 130/85.[15]

C. Diabète

Qu'il soit de type I ou II, le diabète est un facteur de risque d'athérosclérose[16] et aggrave la maladie athéroscléreuse sur ces 3 sites (coronarien, cérébral et périphérique). A tel point, qu'une étude finlandaise a montré que le risque coronarien du patient diabétique est équivalent à celui du patient non diabétique aux antécédents d'infarctus.[17]

Le diabète est donc une situation à haut risque, nécessitant une prise en charge globale des facteurs de risque car certes, un équilibre glycémique optimal est souhaitable mais ne semble pas suffire à diminuer le nombre d'événements coronariens.[18]

D. Tabac

La consommation de tabac est un facteur de risque constant et indépendant touchant les deux sexes. La consommation totale s'exprime généralement en paquet-année ce qui reflète la quantité de tabac et la durée de l'intoxication.

L'effet néfaste du tabac existe, certes, pour les cigarettes « classiques » mais aussi pour les cigarettes légères, la pipe et le cigare[19] et existe également en cas de tabagisme passif.[20]

Le tabac augmente le risque d'infarctus du myocarde, de mort subite, d'artériopathie des membres inférieurs et d'accident vasculaire cérébral principalement hémorragique.

E. Age

Les manifestations cliniques de l'athérosclérose débutent généralement au cours de la 4ème ou de la 5ème décennie chez l'homme et de la 6ème ou 7ème décennie chez la femme.[1]

F. Sexe

L'athérosclérose touche préférentiellement l'homme et en France, il y a 4 fois plus de décès par cardiopathie ischémique chez les hommes d'âge moyen que chez les femmes.

La femme est protégée par son statut hormonal jusqu'à la ménopause.

G. Stress, personnalité et sédentarité

Le stress psychique, émotionnel et l'anxiété semblent associés à la survenue d'une cardiopathie ischémique ou d'une mort subite. Les sujets ayant un profil psychologique dit de type A (« stressé, gagneur ») seraient plus exposés mais tous les auteurs ne s'accordent pas sur ce point.

Il existe une relation inverse entre activité physique et risque d'infarctus du myocarde : un faible niveau d'activité physique et un faible entraînement cardiorespiratoire sont des facteurs de risque de cardiopathie ischémique.[21]

H. Obésité

Parmi les différents types d'obésité, c'est l'obésité abdominale soit le type androïde qui représente un facteur de risque cardio-vasculaire. En fait, le risque cardio-vasculaire chez les patients en surpoids ou obèses est étroitement corrélé aux autres facteurs de risque, qui sont plus fréquemment rencontrés chez ces patients.[22]

On décrit d'ailleurs sous le nom de syndrome d'insulinorésistance ou syndrome plurimétabolique l'association d'une dyslipémie, d'une intolérance au glucose, d'une hypertension artérielle et d'une obésité.[23]

I. Antécédents familiaux

Une histoire familiale de cardiopathie ischémique prématurée, c'est-à-dire avant 55 ans dans la fratrie ou chez les ascendants au 1er degré, constitue un facteur de risque cardio-vasculaire.

Il peut s'agir bien sûr de la transmission d'autres facteurs de risque tels qu'une hypertension artérielle, un diabète ou une dyslipémie ou de facteurs environnementaux, mais la constatation d'une atteinte vasculaire précoce sans aucun facteur de risque a conduit à l'hypothèse d'une prédisposition génétique. La difficulté vient du fait qu'il ne s'agit pas d'un gène unique mais d'un polymorphisme génétique.[24]

4.2 Facteurs de risque émergents

A. Facteurs de coagulation et d'hémostase

Des études plus récentes semblent montrer que le facteur VII,[25] le facteur VIII et le facteur Von Willebrand, le fibrinogène,[26] l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et son inhibiteur physiologique (PAI-1) pourraient être des facteurs de risque cardio-vasculaire.[27]

B. Protéine C réactive

Initialement décrit comme un marqueur de sévérité d'une pathologie cardio-vasculaire, le taux de CRP a, par la suite, montré qu'il est corrélé à la mortalité par maladie coronarienne[28] et à la survenue de pathologie artérielle périphérique.[29]

C. Homocystéine

Des travaux de McCully en 1969 ressortait l'idée que l'hyperhomocystéinémie était un facteur de risque d'athérosclérose et de thrombose artérielle.[30]

Ceci a été confirmé par différentes études qui concluent que l'hyperhomocystéinémie est associée de façon indépendante à une augmentation du risque coronarien, cérébral et artériopathique périphérique.[31,32]

De par son métabolisme, le taux d'homocystéinémie est inversement corrélé aux concentrations plasmatiques en acide folique, en vitamine B12 et à un moindre degré en vitamine B6.[33] De ce postulat est née l'idée qu'une supplémentation vitaminique pourrait diminuer le taux d'homocystéinémie. Ceci fut vérifié dans diverses études et colligé dans une méta-analyse qui stipule qu'une supplémentation en acide folique (0,5 à 5 mg/j) et en vitamine B12 (0,5 mg/j) diminue le taux d'homocystéinémie.[34]

Devant ces résultats, une étude a comparé la progression des plaques athéromateuses carotidiennes chez des sujets recevant ou non une supplémentation en acide folique et en vitamine B12. Il en ressort que le taux de progression des plaques est diminué en cas de supplémentation vitaminique, aussi bien chez les hommes que chez les femmes et quel que soit l'âge.[35] On imagine aisément l'importance de ces constatations en terme de santé publique, mais ces résultats restent à confirmer sur une large population.

II. MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE

1) DEFINITION

La maladie thrombo-embolique se définit comme une affection caractérisée par la formation de thrombi dans les veines et la survenue de complications emboliques. Le plus souvent, soit environ 95% des cas, l'embolie pulmonaire est provoquée par des thrombi formés dans le système veineux périphérique des membres inférieurs. Pour les 5% restants, il s'agit de thrombi intracardiaques (dans ces cas, on retrouve le plus souvent des facteurs locaux favorisants : cathéter veineux central, sonde endocavitaire) ou provenant d'autres veines (pelvis, membres supérieurs). Dans de très rares cas, la thrombose artérielle pulmonaire a lieu directement in situ.[36]

2) QUELQUES CHIFFRES

La maladie thrombo-embolique est une cause majeure de morbidité et mortalité.

En France, on estime à un million le nombre de nouveaux cas par an de thrombose veineuse, responsables de 100000 embolies pulmonaires et de 10000 décès.[37]

Après un premier épisode de thrombose veineuse profonde, le risque de récidive est grand et perdure pendant de nombreuses années. Ce risque est évalué à 17,5% à 2 ans, 24,5% à 5 ans et 30,3% à 8 ans.[38]

La maladie thrombo-embolique est grevée d'une lourde mortalité. En cas de thrombose veineuse profonde, la mortalité est de 17% à 1 an et de 39% à 5 ans.[39] Elle est de 24% à 1 an en cas d'embolie pulmonaire.[40] Les décès ne sont pas tant dus à une récidive fatale de l'embolie ni à une complication majeure du traitement anti-coagulant, mais sont le plus souvent liés à des facteurs de co-morbidité tels que l'âge (> 75 ans), l'existence d'une néoplasie, d'une pathologie cardiaque ou respiratoire sous-jacente.[39,41]

3) PHYSIOPATHOLOGIE

C'est au 19ème siècle, que Virchow décrivit les trois mécanismes favorisant la thrombose veineuse : la stase veineuse, la lésion de l'endothélium vasculaire et l'altération de l'hémostase.

Les thrombi se développent préférentiellement au niveau des valvules veineuses car ce sont des régions où la stase est importante en raison de flux rotatoires de faible vélocité.

Au niveau de l'endothélium sont sécrétées des substances à activité procoagulante et d'autres à activité anticoagulante. Une lésion endothéliale pourrait initier la formation d'un thrombus soit en entraînant l'agrégation plaquettaire soit en entraînant un déséquilibre des sécrétions en faveur de l'activité procoagulante.

La coagulation est une succession de réactions enzymatiques aboutissant à la génération de thrombine qui active le fibrinogène circulant pour former un réseau de fibrine insoluble. Ce réseau participe avec les globules rouges et les plaquettes à la formation du thrombus. Cette cascade enzymatique est contrôlée par des inhibiteurs physiologiques: antithrombine, protéine C et protéine S.

Le système fibrinolytique contribue, après activation du plasminogène par l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), à limiter la progression du thrombus. Ce système peut être aussi inhibé par l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI-1).

Une anomalie, à un niveau quelconque de ces différents intervenants, peut donc enrayer le mécanisme de la coagulation.

De cette triade découlent donc les facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique. Ils sont nombreux et peuvent se classer dans deux groupes: les situations cliniques à risque et les anomalies de l'hémostase.

4) LES FACTEURS DE RISQUE DE MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

4.1 Les situations cliniques à risque

A. La chirurgie

Le risque varie suivant le domaine chirurgical : de 10% en chirurgie générale à 50% en chirurgie orthopédique en l'absence de prophylaxie[42] et suivant la nature de l'intervention : en chirurgie gynécologique, le risque est de 10% en cas de pathologie bénigne et 30% en cas de pathologie maligne.

Le risque ne se limite pas à la période post-opératoire immédiate mais doit être couvert pendant une durée suffisante qui varie selon l'intervention.

B. L'immobilisation

La prévalence de thrombose veineuse varie selon la durée de l'alitement : elle est d'au moins 15% pour un alitement inférieur à 7 jours et de 80% au-delà.

C. L'âge

Le risque de maladie thrombo-embolique augmente avec l'âge. Ainsi, la prévalence de thrombose veineuse chez les patients de 15 à 44 ans est de 35 pour 100000 contre 289 pour 100000 au-delà de 65 ans, concernant l'embolie pulmonaire, elle est de 12 pour 100000 entre 15 et 44 ans contre 265 pour 100000 au-delà de 65 ans.[43]

Le problème est de savoir s'il s'agit bien d'un facteur de risque indépendant ou bien s'il est le reflet des co-morbidités et autres situations à risque.

D. Le cancer

Suggérée par Trousseau en 1865, l'association cancer et thrombose est fréquente. Ceci s'explique par différents mécanismes : stase veineuse au niveau de la tumeur, invasion de la paroi vasculaire par la tumeur, hyperviscosité par dysprotéinémie ou par augmentation des éléments figurés du sang, état d'hypercoagulabilité par sécrétion inadéquate de substances à activité procoagulante, par anomalies du nombre ou des fonctions plaquettaires ou par synthèse d'anticoagulant circulant, présence de cathéter veineux central et rôle des thérapeutiques telles la chimiothérapie et l'hormonothérapie.

Le rôle des traitements sera abordé ultérieurement.

Le phénomène thrombotique peut survenir au cours de l'évolution de la néoplasie, peut en être le révélateur mais aussi survenir avant le diagnostic, avec un délai moyen, dans ce cas, de moins d'une année.[44]

E. Les cardiopathies

Le risque augmente après un infarctus du myocarde, en cas d'insuffisance ventriculaire gauche et d'arythmie.

F. Les maladies neurologiques

Hémi-, para-, tétraplégie, accident vasculaire cérébral et intervention neuro-chirurgicale constituent des facteurs de risque.

G. L'environnement hormonal

La grossesse et le post-partum sont des situations à risque, néanmoins la prophylaxie ne se justifie que chez les patientes porteuses d'anomalies de l'hémostase responsable de thrombose ou en cas d'antécédents similaires au cours d'une grossesse précédente.

La contraception oestro-progestative multiplie le risque relatif de thrombose par 3 à 4. Le dosage optimal en éthynil-oestradiol à utiliser et le type de progestatifs à associer restent controversés.[45]

H. L'antécédent de maladie thrombo-embolique

On a vu l'importante proportion des récurrences après un premier épisode de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, et ce, malgré un traitement médicamenteux bien conduit.

I. Autres

Obésité et insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs constituent des situations à risque.

4.2 Les anomalies de l'hémostase

On peut les diviser en deux catégories : anomalies acquises et anomalies constitutionnelles.

A. Les anomalies acquises

Il s'agit principalement du syndrome des anti-phospholipides. Il comprend des manifestations cliniques : thrombose veineuse ou artérielle et avortements spontanés à répétition et des manifestations biologiques : thrombopénie et présence d'un anticorps anti-phospholipide. Cet anticorps peut s'exprimer sous forme d'antiprothrombinase, d'anticardiolipine ou d'une sérologie syphylitique faussement positive.

B. Les anomalies constitutionnelles

a) déficit en inhibiteur de la coagulation

Il s'agit des déficits en antithrombine, protéine C et protéine S décrits pour la première fois respectivement en 1965,[46] en 1981[47] et en 1984.[48]

Un déficit de ces facteurs est retrouvé chez moins de 10% des patients lorsqu'il s'agit d'une population générale et augmente jusqu'à 20% dans une population sélectionnée(ATCD familiaux de maladie thrombo-embolique, thrombose récidivante ....)

La transmission de ces déficits se fait selon le mode autosomique dominant.[49]

Le déficit en antithrombine est associé au risque thrombotique le plus élevé et est moins fréquent que les déficits en protéine C et S.

b) résistance à l'action de la protéine C activée

Identifiée en 1993 par Dahlbäck, cette anomalie de l'hémostase se transmet également selon le mode autosomique dominant.[50]

Cette résistance est due en fait à une mutation du facteur V (facteur V Leiden) qui empêche la protéine C activée d'inactiver le facteur Va et donc la cascade enzymatique de la coagulation.

Il s'agit en fait de l'anomalie constitutionnelle la plus fréquente de maladie thrombo-embolique : la mutation est retrouvée dans 3 à 10% de la population générale et dans 10 à 20% de la population thrombophilique.

c) mutation du gène de la prothrombine

Décrite encore plus récemment, la mutation G 20210 du gène de la prothrombine est un facteur de risque de maladie thrombo-embolique.[51]

Sa fréquence semble se situer autour de 2,6% et expose à un risque relatif de 2 à 4,7.[52,53]

d) hyperhomocystéinémie

On a déjà vu que l'hyperhomocystéinémie constituait un facteur de risque d'athérosclérose mais sa relation avec la maladie thrombo-embolique n'a été rapportée que plus tardivement.[54]

Les mécanismes par lesquels l'hyperhomocystéinémie favorise l'athérosclérose et la maladie thrombo-embolique sont nombreux mais restent encore spéculatifs : dysfonctionnement endothélial, altération des fonctions plaquettaires, effet prolifératif des cellules musculaires lisses, amplification du stress oxydatif.[55]

L'interaction entre l'homocystéinémie et les autres facteurs de risque de thrombose a été étudiée et il en ressort qu'il existe une synergie avec le facteur V Leiden. L'association de ces deux facteurs de risque multiplie par 20 le risque de thrombose idiopathique.[56]

CANCERS DE LA TETE ET DU COU

I. RAPPELS ANATOMIQUES

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) regroupent les cancers de la bouche, du pharynx et du larynx. Ces régions anatomiques se subdivisent en différents sites (schéma 1, p.37) :

- la cavité buccale comprend les lèvres supérieure et inférieure, le plancher de bouche, les 2/3 antérieurs de la langue mobile, la face interne de joue, les gencives supérieure et inférieure et le palais dur ;

- l'oropharynx se compose de la base de langue,de la loge amygdalienne, des piliers de l'amygdale, du palais mou, des parois pharyngées latérales et postérieures ;

- le nasopharynx ou rhinopharynx ou cavum : ses quatre parois délimitent une cavité aérienne au carrefour entre la région cranio-encéphalique et les espaces profonds de la face ;

- l'hypopharynx est un conduit musculo-membraneux délimitant trois régions : les sinus piriformes, la région crico-aryténoïdienne et la paroi hypo-pharyngée postérieure ;

- le larynx qui se subdivise en trois étages : l'étage sus-glottique ou vestibule laryngé comportant la margelle laryngée, la face postérieure de l'épiglotte sous-hyoïdienne, les bandes ventriculaires et les ventricules de Morgani ; l'étage glottique correspond à l'étage des cordes vocales et enfin l'étage sous-glottique dont la muqueuse recouvre le cartilage cricoïde.

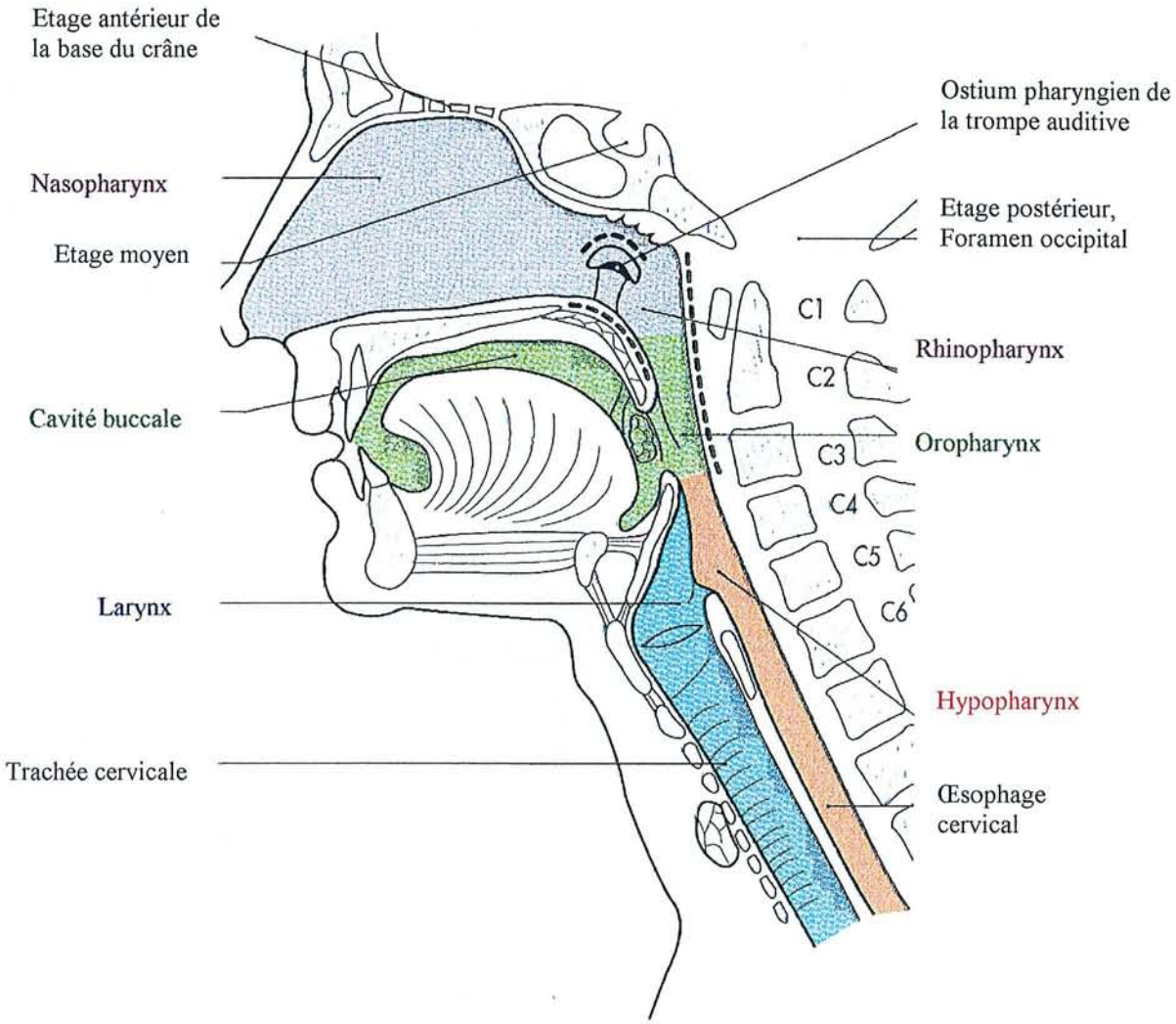


Schéma 1[57]: coupe sagittale médiane tête et cou

II. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les carcinomes épidermoïdes représentent 90 à 95% des cancers des VADS. Ils sont bien, moyennement ou peu différenciés. Parmi ces carcinomes épidermoïdes, les plus fréquents sont les carcinomes infiltrants.

L'aspect macroscopique associe souvent différentes composantes : végétante ou bourgeonnante, ulcérante et infiltrante.

Les autres formes histologiques sont les carcinomes verruqueux, carcinomes à cellules fusiformes, à cellules géantes, lymphomes malins, plasmocytomes, mélanomes, sarcomes des tissus mous ou ostéosarcomes, tumeurs neuro-endocrines.

Les carcinomes du nasopharynx sont divisés en trois entités clinico-histologiques distinctes : le carcinome épidermoïde non kératinisant, le carcinome épidermoïde kératinisant et le carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT).

A l'exception des tumeurs limitées à la corde vocale, les carcinomes épidermoïdes des VADS sont très lymphophiles. Chaque site tumoral a un drainage lymphatique préférentiel et toute structure anatomique médiane a un drainage lymphatique bilatéral.

Les cancers primitifs multiples sont fréquents : dans 25% des cas, il existe une deuxième localisation. Ils sont synchrones dans 40% des cas et métachrones dans 60% des cas avec un délai moyen de 45 mois entre la première et la deuxième tumeur.[58] Au cours de l'évolution, le patient reste indéfiniment menacé par la survenue d'une localisation cancéreuse métachrone des VADS.

III.QUELQUES CHIFFRES

1) LA SITUATION EN FRANCE

En 1995, le nombre de nouveaux cas de cancer des VADS était de 15000 chez l'homme dont 11000 pour la cavité buccale et le pharynx et 4000 pour le larynx contre 2000 chez la femme dont 1750 pour la cavité buccale et le pharynx et 250 pour le larynx.

On voit donc la très grande prépondérance chez l'homme avec un sex ratio H/F d'environ 7.[59]

Chez l'homme, la moitié des cas de cancers des VADS survient entre 50 et 65 ans, un quart survient avant 50 ans et le quart restant après 65 ans.

Par ordre de fréquence, chez l'homme, ces cancers occupent le 4ème rang après les cancers bronchiques, le cancer prostatique et les cancers colo-rectaux.

La probabilité d'apparition d'un cancer de la lèvre, de la cavité buccale ou du pharynx sur une durée de vie de 0 à 75 ans est de 4,4% chez l'homme et 0,43% chez la femme. En comparaison, cette probabilité est de 6,6% chez l'homme pour le cancer bronchique et de 10,1% chez la femme pour le cancer mammaire.[60]

On observe des variations géographiques au sein de la France. Ainsi, les départements les plus touchés pour l'homme sont le Bas-Rhin, la Somme, le Calvados, le Haut-Rhin et le Doubs. Pour la femme, le taux le plus élevé est observé en Ile-de-France.[60]

Le taux de survie à 5 ans est d'environ 63% pour un cancer du larynx, d'environ 34% pour un cancer de la cavité buccale ou du pharynx et seulement 22% pour un cancer de l'hypopharynx.[61]

Chez l'homme, la mortalité par cancer des VADS a augmenté régulièrement de 1950 à 1976 et diminue progressivement depuis. Le taux de mortalité, pour la période 1995-1997, était de 23,1 pour 100000 chez l'homme et 2,1 pour 100000 chez la femme, ceci correspond respectivement à 12% et 1,6% des décès par cancer.[62]

On voit donc que les taux d'incidence et de mortalité sont beaucoup plus faibles et pratiquement stables chez la femme, mais ces taux risquent d'augmenter dans les 40 prochaines années témoignant de l'entrée en masse des femmes dans le tabagisme qui s'est produite vers 1968.

2) LA FRANCE DANS LE MONDE

Non seulement la France a le taux le plus élevé de cancers des VADS en Europe mais occupe aussi une des premières places dans le monde. Les autres pays où le taux d'incidence standardisé à l'âge, pour les hommes, excède 30 pour 100000 sont : Hong Kong, l'Inde, l'Europe Centrale et de l'Est, l'Espagne, l'Italie et le Brésil. Chez la femme, des taux d'incidence supérieurs à 10 pour 100000 sont observés en Inde, à Hong Kong et aux Philippines. La France possède même le plus fort taux mondial d'incidence : 63 pour 100000 et ce, dans le Bas-Rhin.[63]

De par le monde, environ 500000 nouveaux cas de cancers des VADS sont diagnostiqués chaque année.

L'UCNT occupe une place particulière : sa distribution est endémique dans certaines régions du monde, très forte en Asie du Sud-Est et moyenne en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et parmi les esquimaux d'Alaska et du Groenland.

IV. LES FACTEURS DE RISQUE

1) LE TABAC

Le tabac est un des principaux carcinogènes impliqués dans les cancers des VADS. Les agents carcinogènes du tabac entraînent des dysrégulations de la prolifération, de la différenciation et de la mort cellulaire qui conduisent à la cancérisation de l'épithélium.

Moins de 2% seulement des patients atteints de cancer des VADS n'ont jamais fumé.

Le tabac peut être fumé, prisé ou chiqué. Ces deux dernières utilisations sont certes marginales en France (moins de 0,4% de la consommation tabagique) mais sont fréquentes dans d'autres pays ou régions du Monde tels que la Suède, le sud-est des Etats-Unis et certains pays d'Asie. En Asie, il s'agit surtout des chiqueurs de bétel : les feuilles de ce poivrier, préalablement traitées à la chaux, entourent un morceau de noix d'arec et sont mastiquées pour un effet tonique et une légère sensation d'ivresse.

Les chiqueurs ont un risque augmenté de cancer de la cavité buccale.

En ce qui concerne le tabac fumé, le risque dépend du type de tabac : il est deux fois plus élevé pour le tabac brun que le tabac blond[64] et du type de cigarette : il est plus élevé avec les cigarettes sans filtre.[65]

L'excès de risque est quasi mathématiquement défini pour le cancer bronchique car il est le plus spécifiquement lié au tabac; pour le cancer des VADS, la conjonction des facteurs de risque fait que les données sont plus floues. Mais on sait que cet excès de risque dépend de la consommation moyenne journalière (les personnes fumant plus d'un paquet de cigarettes par jour ont un risque multiplié par 13 par rapport au non-fumeur), de l'ancienneté du tabagisme et de l'âge de début (un début d'intoxication avant l'âge de 18 ans semble augmenter le risque).[65]

Le risque relatif de cancers des VADS décline chez les anciens fumeurs en fonction du laps de temps depuis l'arrêt du tabagisme mais reste toujours supérieur à celui des non-

fumeurs [66]. Seuls les fumeurs occasionnels, c'est-à-dire fumant moins de 7 cigarettes par jour, peuvent espérer rejoindre le niveau de risque des non-fumeurs après un délai de 15 ans.[65]

2) L'ALCOOL

L'alcool est un facteur de risque indépendant des cancers des VADS.

Les mécanismes biologiques par lesquels l'alcool contribue à la cancérisation des tissus sont encore mal connus. Aucune expérimentation animale n'a pu démontrer le pouvoir cancérigène de l'alcool seul, il existe donc différentes hypothèses, aucune ne suffisant à elle seule à expliquer le phénomène : l'alcool pourrait être un solvant de substances carcinogènes, pourrait renforcer l'action des cancérigènes du tabac, pourrait potentialiser l'organotropisme de certaines nitrosamines (substances chimiques capables de produire des cancers chez les animaux de laboratoire), ou encore, pourrait, par modification de son propre métabolisme, entraîner des lésions tissulaires... [67]

Il existe une relation dose-effet et il semble que l'excès de risque soit nettement marqué dès que la consommation quotidienne excède 80 grammes d'alcool pur.[68]

Globalement, le risque relatif attribué à une consommation journalière au moins égale à 80 grammes est plus élevé pour l'épilarynx et l'hypopharynx que pour l'endolarynx.[69]

Pour certains auteurs, il existe une relation entre le type de boisson consommée et la localisation néoplasique : cancer de la cavité buccale et vin, cancer du larynx sus-glottique et boissons anisées, cancer du larynx glottique et whisky ou autres spiritueux fortement alcoolisés.[70]

En revanche, pour d'autres, il est difficile de tirer de telles conclusions car il n'y a pas d'exclusivité dans la prise des boissons alcoolisées mais au contraire de très fréquentes associations. Ainsi, parmi des patients atteints de cancers des VADS, 92% étaient buveurs de vin mais seulement 30% ne buvaient que du vin.[68]

3) L'ASSOCIATION ALCOOL ET TABAC

L'intoxication tabagique et l'imprégnation éthylique sont souvent associées et leurs effets néfastes ne s'additionnent pas mais se multiplient.

Alcool et tabac sont donc les deux facteurs de risque principaux pour les cancers de la tête et du cou. Ainsi, chez l'homme, 90% des décès par cancer des VADS sont attribuables au

tabac et/ou à l'alcool. Chez la femme, cette part est de 30%. Cela correspond pour 1995 à 6000 décès masculins et 250 décès féminins. Les effets du tabac et de l'alcool sont donc différents selon le sexe, ceci provient des différences de consommation entre les hommes et les femmes.

4) LES VIRUS

4.1 Epstein-Barr virus :

L'Epstein-Barr virus (EBV), de la famille des Herpesviridae, est associé aux carcinomes nasopharyngés, et principalement aux formes les moins différenciées soit l'UCNT.

Dans les cellules cancéreuses, on ne retrouve pas de particule virale mais on peut, par méthode PCR[71] (polymerase chain reaction) ou par hybridation in situ,[72] retrouver le génome viral. On peut également rechercher des produits d'expression d'EBV tels que la protéine membranaire LMP-1 ou la protéine transactivatrice ZEBRA[72] ou des anticorps dirigés contre cette protéine.[73,74]

Mais, les examens les plus utilisés en pratique courante sont les tests sérologiques en titrant les anticorps dirigés contre ce virus et ses constituants : anticorps anti-VCA (capside virale), anti-EA (antigènes précoces) et anti-EBNA (antigènes nucléaires tardifs). Quant à la sensibilité et la spécificité de ces tests sérologiques, tous les auteurs ne s'accordent pas. Certains préconisent leur utilisation en dépistage dans les populations à risque,[75] d'autres comme élément de surveillance chez les patients mis en rémission complète après traitement.[76]

4.2 Human papillomavirus :

Si le virus Epstein-Barr peut être en cause dans la survenue des carcinomes indifférenciés du cavum, le papillomavirus humain (HPV) peut être lié, pour certains, à la survenue de carcinomes des VADS. L'oropharynx et peut-être encore plus spécifiquement l'amygdale semblent particulièrement concernés[77]. Le carcinome de l'amygdale HPV-positif est même considéré, par ces mêmes auteurs, comme une entité moléculaire, clinique et pathologique distincte.[78] Il semble s'agir principalement des sous-types HPV 16 et 18.

La difficulté est d'établir une corrélation directe entre ce virus et la carcinogenèse des tissus. En effet, si le virus est détecté au niveau des tissus tumoraux avec une prévalence d'environ 35%, il l'est également au niveau des tissus sains à un taux variant de 1 à 60%[79]!

L'HPV joue peut-être simplement un rôle de co-facteur.[80]

5) L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Différentes substances de l'environnement professionnel sont parfois présentées par certains comme des facteurs de risque, mais souvent décriées par d'autres : amiante et cancers laryngés,[81,82] fumées de diesel,[83] peinture, vernis, laque et cancers laryngés et de la cavité buccale,[84] fumées de soudure et cancers du pharynx et larynx.[81]

6) L'ALIMENTATION ET LE MODE DE VIE

Concernant les tumeurs du nasopharynx, des études réalisées principalement dans les zones d'endémie permettent d'isoler certains aliments ou mode de consommation à risque. Ainsi, les viandes et poissons salés, de par leur haute teneur en nitrosamines, constituent un facteur de risque, celui-ci se majorant encore si l'ingestion de ces produits se fait depuis l'enfance.[85] Il en est de même pour les plats de viande conservés dans les épices (coriandre, poivre, ail, harissa).[86]

Pour les autres sites tumoraux, il semble qu'une alimentation riche en fruits et légumes pourrait diminuer le risque de cancer.[87]

Pour les tumeurs de la cavité buccale, certains auteurs avancent qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire avec des surinfections chroniques, que des traumatismes répétés sur prothèse dentaire inadaptée[88] ou que l'utilisation pluri-quotidienne de bains de bouche contenant des solvants fortement alcoolisés[89] pourraient être des facteurs de risque.

Mais, alcool, tabac, déficit nutritionnel et mauvaise hygiène bucco-dentaire sont très souvent associés, si bien qu'il est très difficile de faire la part des choses et de ne pas confondre les responsabilités.

V. LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Le traitement des tumeurs des VADS repose sur la chirurgie, la radiothérapie (externe ou curiethérapie) et la chimiothérapie. Le choix de la séquence thérapeutique dépend de la tumeur (siège, extension, histologie) et du patient (état physiologique, âge, préférence pour tel traitement). Cette séquence doit donc être définie en comité de concertation pluridisciplinaire regroupant au mieux un représentant de chacune de ces disciplines : chirurgie oto-rhino-laryngologique, radiothérapie, oncologie médicale, odontologie, radiologie, nutrition.

1) PRINCIPES THERAPEUTIQUES :

L'objectif du traitement est d'offrir le meilleur contrôle loco-régional possible avec le meilleur résultat fonctionnel c'est-à-dire un minimum de séquelles fonctionnelles (déglutition, mastication, phonation, salivation, contrôle labial), dentaires (possibilité d'appareillage prothétique secondaire) et esthétiques.

1.1 La chirurgie

La chirurgie porte sur la tumeur et les aires ganglionnaires. Il s'agit en général d'une exérèse limitée pour les tumeurs mesurant moins de 3 centimètres et d'une chirurgie d'exérèse étendue suivie d'une chirurgie réparatrice (reconstruction des parties molles par lambeaux myocutanés et reconstruction osseuse par matériel externe ou greffon osseux) en cas de tumeurs mesurant plus de 3 centimètres. L'évidement ganglionnaire cervical peut être fonctionnel ou radical (avec sacrifice du muscle sterno-cléido-mastoïdien, de la veine jugulaire interne, du nerf spinal), unilatéral ou bilatéral (en cas de tumeur médiane).

1.2 La radiothérapie

L'irradiation peut se faire par radiothérapie externe (photons, électrons) ou par curiethérapie (Iridium 192). La dose totale délivrée est de 45 à 75 Gy suivant le traitement choisi, le mode de fractionnement et les données histologiques.

La radiothérapie externe peut être exclusive à titre curatif ou à titre palliatif.

A titre curatif, elle permet de traiter la tumeur et ses aires ganglionnaires de drainage. L'irradiation peut être délivrée en fractionnement classique (2 Gy par fraction, une séance par jour, 5 séances par semaine) ou en mode hyperfractionné (2 séances quotidiennes séparées d'au moins 6 heures).

En cas de traitement palliatif, la radiothérapie est le plus souvent délivrée en split-course ce qui permet de délivrer le traitement en ménageant des temps de pause et d'adapter l'irradiation en fonction de sa tolérance et de son efficacité.

La radiothérapie peut être post-opératoire : elle traite le lit opératoire et les aires ganglionnaires avec une dose de 45 à 50 Gy. Un complément de dose peut être nécessaire en cas de résidus macro- ou microscopiques ou de zone à haut risque de récidive. La cicatrisation de la plaie opératoire doit être obtenue avant le début de la radiothérapie si bien qu'on respecte, en général, un délai de 3 à 6 semaines après la chirurgie.

Les associations de radio-chimiothérapie sont utilisées en cas de tumeurs inopérables ou dans les protocoles de conservation d'organe. Les cytostatiques utilisés potentialisent l'action des radiations sur les cellules hypoxiques et diminuent les possibilités de réparation des lésions sublétales occasionnées par les radiations.

Pour les tumeurs de la tête et du cou, il existe quatre indications de curiethérapie : curiethérapie exclusive, curiethérapie et radiothérapie, curiethérapie post-opératoire (quand il existe un risque de récidive) et curiethérapie de rattrapage.

Le choix de la dose est un compromis entre le contrôle local et le risque de complications tardives.

En cas de curiethérapie exclusive, les doses délivrées sont de 65 à 70 Gy.

Après radiothérapie, la dose est de 30 à 35 Gy ou 25 à 30 Gy selon la dose délivrée en radiothérapie externe : 40 ou 50 Gy respectivement.

La curiethérapie post-opératoire est réalisée en général 4 semaines après la chirurgie ou dès que possible après la radiothérapie en cas de recoupe chirurgicale positive ou de marge de sécurité inexistante ou réduite. Si le curage est positif, la séquence est la suivante : radiothérapie post-opératoire puis curiethérapie de barrage délivrant 15 à 25 Gy sur la zone à risque. Si le curage est négatif, la curiethérapie est exclusive à une dose de 60 à 70 Gy.[90]

1.3 La chimiothérapie

La chimiothérapie est utilisée seule ou en association avec la radiothérapie.

Les drogues cytotoxiques les plus utilisées sont le cisplatine, le 5-fluorouracile et le méthotrexate.

En terme de réponse objective, dans les essais de phase II, on obtient en monothérapie 8 à 50% de taux de réponse avec le méthotrexate, 30 à 45% avec le cisplatine et 10 à 27% avec le 5-fluorouracile. Lorsque les drogues sont associées, ces taux de réponse sont augmentés, en moyenne 70 à 80% de réponse objective dont 30 à 50% de réponses complètes.

A. La chimiothérapie palliative

Elle est réalisée en cas de récidive loco-régionale non accessible à un traitement local (chirurgie de rattrapage ou radiothérapie) ou de maladie métastatique.

Les traitements de référence actuellement sont le méthotrexate en monothérapie, l'association cisplatine et 5-fluorouracile ou l'association carboplatine et 5-fluorouracile. En fait, la monothérapie permet d'obtenir un taux de réponse de 10% contre 21% pour

l'association carboplatine-5-fluorouracile et 32% pour l'association cisplatine et 5-fluorouracile. Mais, si le taux de réponse est statistiquement meilleur avec les associations, au prix d'une toxicité plus importante, il n'y a pas de bénéfice en terme de durée de réponse et de survie.[91] Ceci dit, la réduction tumorale étant plus importante avec la polychimiothérapie à base de cisplatine et 5-fluorouracile, ce protocole est celui le plus souvent utilisé.

B. La chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante

Il n'y a, à l'heure actuelle, pas d'indication pour leur utilisation.

C. La stratégie de préservation laryngée

Chez les patients opérables, le traitement standard est basé sur la chirurgie et la radiothérapie. Mais cette chirurgie, souvent radicale et mutilante dans les cancers du larynx et de l'hypopharynx, a un retentissement important sur la qualité de vie des patients : perte de la voix naturelle et trachéostomie définitive.

La première étude publiée, pour les cancers laryngés, comparant le traitement standard à une chimiothérapie d'induction (à base de cisplatine et 5-fluorouracile) suivie de radiothérapie chez les bons répondeurs, date de 1991.[92] Elle ne retrouve pas de différence dans les taux de survie entre les deux options thérapeutiques et surtout une nette amélioration en terme de qualité de vie car 64% des patients vivants ont conservé leur larynx.

Des études comparables ont été réalisées pour les tumeurs de l'hypopharynx et aboutissent aux mêmes conclusions.[93]

Cependant, une méta-analyse récente ne peut exclure un impact négatif sur la survie sans maladie et la survie globale, et ce, pour les tumeurs du larynx. Certes, ces résultats sont contre-balancés par le fait que les 2/3 des patients vivants ont un larynx fonctionnel.[94]

Il en résulte donc que la préservation laryngée est une option thérapeutique très intéressante mais sa pratique au cours d'essais randomisés reste souhaitable afin d'évaluer cette alternative thérapeutique à long terme.

D. La radio-chimiothérapie adjuvante

Une nouvelle indication de radio-chimiothérapie à titre adjuvant, en post-opératoire, se dessine peut-être pour les patients porteurs d'une tumeur des VADS à haut risque de rechute ($\geq$ 2 adénopathies histologiquement envahies, rupture capsulaire, marges de résection envahies).

Deux essais ont été menés avec l'utilisation du cisplatine de façon concomitante à la radiothérapie. Les résultats partiels montrent un bénéfice en terme de survie sans récidive, de survie globale, de temps jusqu'à progression et de contrôle local pour l'essai mené par l'EORTC.[95] Les résultats de l'essai du RTOG semblent un peu moins favorables car il n'est pas retrouvé d'augmentation significative du contrôle loco-régional ou de la survie globale. Cependant, la survie sans récidive est augmentée mais au prix d'une toxicité accrue.[96]

Les résultats définitifs de ces deux études sont en attente.

E. La radio-chimiothérapie concomittante exclusive

Il s'agit de la stratégie thérapeutique la plus active chez les patients inopérables.

Quand une polychimiothérapie est administrée de façon concomittante à la radiothérapie, on observe un bénéfice en terme de réponse objective mais aussi en terme de survie, comparé à une radiothérapie seule.[94] Ceci a été démontré avec l'association cisplatine et 5-fluorouracile mais aussi avec l'association carboplatine et 5-fluorouracile.[97]

Une autre modalité d'association est à l'étude : il s'agit d'intercaler la radiothérapie entre les cures de chimiothérapie.

2) LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Les attitudes thérapeutiques sont résumées sous forme d'arbres de décision suivant la classification TNM et se retrouvent en annexe.

- Les cancers de la cavité buccale : annexe 1
- Les cancers de l'oropharynx : annexe 2
- Les cancers du nasopharynx : annexe 3
- Les cancers du larynx et de l'hypopharynx : annexe 4

TOXICITE CARDIO-VASCULAIRE DES MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES

Le 5-fluorouracile et le cisplatine sont les molécules les plus employées dans le cadre de la chimiothérapie des tumeurs de la tête et du cou. Nous nous proposons de passer en revue les effets secondaires cardio-vasculaires connus de ces deux molécules. Seule la toxicité aiguë sera décrite.

I. CISPLATINE

1) CISPLATINE ET ISCHEMIE MYOCARDIQUE

On retrouve dans la littérature des descriptions d'ischémie myocardique après chimiothérapie à base de cisplatine. Il peut s'agir soit de crise d'angine de poitrine[98] soit d'infarctus du myocarde avérés.[99,100]

Le plus souvent, ces épisodes ischémiques sont décrits chez des patients traités pour des tumeurs germinales. Ils surviennent donc après une polychimiothérapie comportant, certes du cisplatine, mais également des molécules de la famille des vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine), de la famille des épipodophyllotoxines (étoposide), de la bléomycine ou plus rarement de la famille des anthracyclines. La responsabilité du cisplatine seul, en matière de toxicité cardio-vasculaire, est donc dans ces cas, difficiles à établir.

Mais, il existe des cas d'infarctus du myocarde survenant après monochimiothérapie par cisplatine.[101] Certains auteurs décrivent même des épisodes d'ischémie myocardique antérolatérale après chimiothérapie par cisplatine seul, avec récidive lors des tentatives de réintroduction de la molécule.[102] Dans ce cas, l'ischémie est survenue à chaque fois au deuxième jour du traitement, laissant suggérer aux auteurs un effet toxique cumulatif plutôt qu'une insuffisance coronarienne liée à une surcharge de travail du muscle cardiaque en raison de l'hyperhydratation nécessaire avec cette molécule.

D'autres auteurs affirment, en s'appuyant sur des études menées sur de plus grands effectifs, qu'il n'existe pas d'augmentation du risque de complications cardio-vasculaires chez les patients traités par cisplatine.[103,104] Certes, ces études ne portent pas sur des cas sporadiques, mais il s'agit d'analyses rétrospectives et seuls les patients vivants, de par la méthodologie utilisée (questionnaires envoyés aux patients) ont pu participer.[103]

Ces événements cardio-vasculaires peuvent survenir aussi bien chez des sujets jeunes, sans antécédent cardio-vasculaire ni facteur de risque de maladie athéroscléreuse, avec un électrocardiogramme préthérapeutique normal que chez des sujets ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Lorsque qu'une coronarographie est pratiquée, au moment de l'épisode aigu, le plus souvent, aucune anomalie angiographique n'est constatée.[99,102] En revanche, lorsque l'infarctus du myocarde survient tardivement après la chimiothérapie (> 18 mois), il a été trouvé, lors des autopsies, des sténoses serrées[105] et des proliférations fibreuses endoluminales au sein des artères coronaires.[106] Là également, les responsabilités sont difficiles à établir car ces remaniements tardifs peuvent correspondre à une toxicité de la chimiothérapie mais aussi à l'évolution d'une maladie athéromateuse ou inflammatoire générale.

2) CISPLATINE, TROUBLES DU RYTHME ET DE LA CONDUCTION

Des troubles du rythme auriculaire à type de flutter[107] et de fibrillation ont été décrits.[108-111] La plupart de ces tachycardies supraventriculaires sont survenues avec des associations d'étoposide et de cisplatine. Mais, des cas de fibrillation auriculaire sont également décrits avec le cisplatine seul, avec récidive lors des tentatives de réintroduction.[112]

Les troubles de la conduction après perfusion de cisplatine sont peu relatés dans la littérature. On retrouve cependant des descriptions de bloc de branche gauche[113] et de bloc auriculo-ventriculaire de second degré.[114] Dans ce dernier cas, le trouble de conduction est apparu à deux reprises, à chaque fois après perfusion de cisplatine seul, et a disparu spontanément après chaque cure.

3) CISPLATINE ET ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

Plusieurs publications font état d'atteinte vasculaire centrale. Ces accidents se manifestent sous différentes formes : atteinte hémicorporelle[105], atteinte cérébelleuse[100], syndrome frontal[115], aphasie et atteinte de paires crâniennes[99,115], encéphalopathie et hémianopsie[116], épilepsie de type grand mal et cécité corticale.[117]

Chacun de ces accidents est survenu après une polychimiothérapie (cisplatine, bléomycine et vincristine ou vinblastine) et correspond à un accident ischémique.

En contrepartie, des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques survenant après perfusion de cisplatine seul sont décrits.[118] Mais dans ce cas, il existait de nombreuses circonstances favorisant un accident hémorragique : tumeurs cérébrales, administration intra-artérielle du médicament cytotoxique et radiothérapie cérébrale.

L'évolution de ces accidents peut être fatale, chronique ou tout à fait transitoire et entièrement réversible.

4) CISPLATINE ET HYPERTENSION ARTERIELLE

Des poussées hypertensives ont été décrites. On peut retrouver un cas d'hypertension artérielle, survenant 3 mois après la fin d'une polychimiothérapie et résistante au traitement médicamenteux ce qui a conduit à la réalisation d'une biopsie rénale. Celle-ci montrait un rétrécissement des artères interlobulaires et des thrombi fibrineux dans la plupart des artérioles afférentes laissant suggérer aux auteurs une hypertension rénovasculaire induite par les drogues cytotoxiques.[119]

On retrouve également des descriptions d'hypertension artérielle survenant après administration intra-artérielle de cisplatine seul. Ces phénomènes hypertensifs sont décrits chez des adolescents, donc des sujets sans aucun antécédent ni facteur de risque cardio-vasculaire et persistaient à distance de l'arrêt de la chimiothérapie.[120]

5) CISPLATINE ET MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE

Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires sont retrouvées chez 8 à 13% des patients traités par polychimiothérapie à base de cisplatine.[121,122] Ces complications surviennent dans la période comprise entre le début de la chimiothérapie et 6 semaines après la dernière cure.[121] Les cas rapportés concernent le plus souvent des patients suivis pour des tumeurs germinales. L'analyse de ces cas permet aux auteurs d'individualiser des facteurs de risque : présence de métastases ganglionnaires rétropéritonéales,[122] présence de métastases hépatiques et utilisation à forte dose de corticoïdes.[121] Ce dernier facteur de risque est loin de faire l'unanimité.[123]

Dans ces cas, la responsabilité du cisplatine peut être discutée. En effet, les thromboses ne peuvent-elles être secondaires à un mécanisme de compression (compression de la veine cave inférieure par des adénopathies rétropéritonéales) auquel s'ajoutent des modifications de la viscosité sanguine dans un contexte inflammatoire ?

6) ETIO-PATHOGENIE

L'origine des désordres cardio-vasculaires imputables aux agents anti-cancéreux n'est pas clairement établie mais il existe néanmoins différentes hypothèses.

Ces molécules et/ou leurs métabolites peuvent entraîner des lésions de l'endothélium vasculaire. Une interaction spécifique entre la drogue et les cellules endothéliales serait à

l'origine d'une cascade de modifications : apparition d'extrusions cytoplasmiques à la surface luminale de l'endothélium, formation de vacuoles autolytiques et d'œdème intracytoplasmique, cette cascade conduirait à la dégénérescence de l'endothélium.[124] Plusieurs études s'attachent à mesurer, après administration de drogues cytotoxiques, des substances sanguines reflétant l'intégrité de l'endothélium. Parmi elles, l'antigène plasmatique du facteur von Willebrand, dont un taux augmenté semble être un facteur de risque de complications artérielles après perfusion de cisplatine.[125]

Les complications vasculaires et thrombotiques du cisplatine pourraient également s'expliquer par le biais d'une agrégation et d'une activation plaquettaire ainsi que par une activité procoagulante des monocytes.[126]

Une autre hypothèse pour expliquer les complications cardio-vasculaires dues au cisplatine serait un déséquilibre dans le métabolisme hydro-électrolytique. Un rôle particulier est joué par le magnésium et plus spécifiquement l'hypomagnésémie, qui se retrouve à une fréquence variable chez les patients ayant reçu du cisplatine, fréquence pouvant aller jusque 87%.[127] Cette hypomagnésémie peut être constatée lors de la cure de chimiothérapie, juste après ou peut même persister pendant plusieurs années.[128] Sa survenue serait due à une diminution du taux de réabsorption tubulaire du magnésium, secondaire à des lésions tubulaires engendrées par le cisplatine.[129] Le magnésium a un rôle majeur dans le maintien du tonus musculaire lisse vasculaire. Des études chez l'animal montrent que l'hypomagnésémie peut entraîner une hypertension artérielle, un spasme coronarien, une potentialisation de l'action d'agents vasoconstricteurs et une diminution de l'activité de substances vasodilatatrices.[130-132] L'hypomagnésémie prédispose aux troubles du rythme cardiaque si bien qu'un traitement par magnésium serait une option thérapeutique intéressante en cas d'échec des autres traitements anti-arythmiques.[133]

II. 5-FLUOROURACILE

1) 5-FLUOROURACILE ET TOXICITE CARDIAQUE

Le premier rapport de cardio-toxicité imputable au 5-fluorouracile date de 1969.[134] Depuis, de nombreux cas sporadiques ont été décrits, mais cette toxicité a également fait l'objet d'études rétrospectives et prospectives.

1.1 Modes de révélation

L'analyse de la littérature montre que cette toxicité peut prendre divers aspects : modifications électrocardiographiques de type ischémique asymptomatiques,[135] crise d'angine de poitrine,[136] infarctus du myocarde,[137] péricardite,[138] troubles du rythme cardiaque qu'ils soient supraventriculaires[139] ou ventriculaires,[140] hypotension, [141] choc cardiogénique,[142] ou encore mort subite.[143]

1.2 Taux d'incidence et de mortalité

L'incidence de ces manifestations cardiaques varie selon les rapports de 1,6%[144] à 21%[145]. Cette grande diversité du taux d'incidence vient du fait que certaines études s'attachent à dénombrer seulement les manifestations symptomatiques tandis que d'autres prennent en compte tous les événements indésirables, y compris toutes les modifications électrocardiographiques restées asymptomatiques. Ces dernières sont fréquentes, comme en témoigne une étude prospective basée sur un monitoring ambulatoire électrocardiographique de 25 patients recevant du 5-fluorouracile. Cette étude révèle, en effet, que des modifications du segment ST, de type ischémique, asymptomatiques, existent chez 24% des patients avant le traitement et chez 68% des patients pendant la chimiothérapie.[135]

Le taux de mortalité lié à ces complications cardiaques varie de 2,2 à 13,3%.[146]

1.3 Facteurs prédisposants

Tous les auteurs ne s'accordent pas sur ce sujet.

Ainsi, certains avancent qu'une radiothérapie concomitante à la chimiothérapie, portant sur la région cardiaque, prédispose à la cardio-toxicité du 5-fluorouracile,[137,147] alors que d'autres réfutent cette idée.[140]

Il en est de même pour les antécédents personnels de cardiopathie. Si certaines études ne retrouvent pas de corrélation,[143] d'autres, beaucoup plus nombreuses, montrent que le risque de complications cardiaques est plus élevé en cas d'antécédents de cardiopathie.[148,149] Ceci est vrai pour les manifestations cliniques, faisant passer l'incidence de 1,6% chez les sujets naïfs à 4% en cas d'antécédents de cardiopathie,[144] mais aussi pour les modifications uniquement électrocardiographiques.[135]

L'âge et le sexe ne semblent pas être des facteurs prédisposants.[144,148,150]

Une étude, réalisée sur 133 patients dont 91 traités pour une tumeur des VADS, ne retrouve pas de variation d'incidence selon les pathologies traitées (cancers du sein, cancers colo-rectaux et cancers des VADS) et suggère ainsi, que l'alcoolo-tabagisme ne serait pas un facteur prédisposant.[145]

1.4 Influence du mode d'administration et de la posologie

La cardio-toxicité du 5-fluorouracile ne semble pas dépendre de son mode d'administration : des manifestations toxiques ayant été décrites après administration intraveineuse, intra-artérielle, intra-portale[140] et même avec les nouvelles formes orales.[151]

Certaines études ont trouvé une corrélation positive entre la toxicité cardiaque et des concentrations plasmatiques élevées de 5-fluorouracile[145] tandis que d'autres ne retrouvent pas ce lien.[140,152]

En revanche, les auteurs s'accordent pour affirmer que ces manifestations sont plus fréquentes lors d'une perfusion continue que lors de l'administration en bolus[153] et qu'elles surviennent principalement lors de la première cure de chimiothérapie et plus précisément au troisième jour.[154-156]

1.5 Influence de l'association avec le cisplatine

Le cisplatine pourrait avoir un effet synergique avec le 5-fluorouracile sur cette cardio-toxicité. Cet effet pourrait s'expliquer par les conditions de surcharge hydrosodée nécessaire à l'administration du cisplatine, par des modifications de la balance hydro-électrolytique ou par une toxicité myocardique directe comme nous l'avons vu précédemment.[155]

1.6 Evolution des complications cardiaques

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la mortalité n'est pas négligeable. Cependant, les symptômes régressent souvent spontanément dès l'arrêt de la perfusion de 5-fluorouracile ou alors, répondent bien aux traitements à visée cardiaque.

Contrairement au cisplatine avec lequel a pu être décrite une toxicité cardio-vasculaire chronique, la toxicité cardiaque imputable au 5-fluorouracile semble survenir uniquement sur un mode aigu. Ainsi, des études ont été menées pour évaluer à moyen terme la fonction cardiaque des patients ayant reçu du 5-fluorouracile. Tension artérielle, électrocardiogramme et échocardiographie étaient diversement surveillés, selon les études, avant, pendant et 6 à 12 mois après la fin du traitement. Les résultats montrent soit l'absence de modification des paramètres électrocardiographiques[157] ou échographiques[158] soit une diminution de la fonction systolique du ventricule gauche et une dégradation de la fonction diastolique, ces anomalies restant asymptomatiques, transitoires et entièrement réversibles avec restitution ad integrum à 6 mois.[159]

2) 5-FLUOROURACILE ET TOXICITE VASCULAIRE PERIPHERIQUE

Il est fait état d'ischémie mésentérique, par atteinte soit de l'artère mésentérique supérieure soit de l'artère mésentérique inférieure. Chacun des cas est survenu après polychimiothérapie comportant certes du 5-fluorouracile mais également du cisplatine ou de la vincristine.[160,161]

Aucune atteinte artérielle des membres inférieurs, imputable au 5-fluorouracile n'a été décrite.

3) ETIO-PATHOGENIE

Tout comme pour le cisplatine, les mécanismes de cette cardio-toxicité ne sont pas clairement établis. Là encore, diverses hypothèses sont avancées.

Une des premières hypothèses, défendue par de nombreux auteurs, est celle de la théorie du vaso-spasme. Le 5-fluorouracile, ou un de ses métabolites, produirait un spasme au niveau du réseau coronarien. Du point de vue clinique et paraclinique, cette théorie est fondée sur le caractère des douleurs thoraciques, les modifications électrocardiographiques de type ischémique[162], leurs évolutions après arrêt du traitement et leurs réponses à l'administration de dérivés nitrés, l'absence de mouvement enzymatique (une élévation des enzymes cardiaques ne s'observant qu'en cas de syndrome sévère de menace ou d'infarctus du myocarde), la normalité des tests d'effort ou de la coronarographie dans certaines

descriptions[163]. Chez l'animal, on a pu démontrer que le 5-fluorouracile pouvait entraîner une vasoconstriction du muscle lisse vasculaire et que cette vasoconstriction était réversible.[164] Ce spasme pourrait être secondaire à la libération d'une substance vasopressive. Cette hypothèse est renforcée par la constatation, lors d'une étude réalisée chez un petit nombre de patients, d'un taux plasmatique élevé d'endothéline, substance vasoconstrictive naturelle, après survenue d'une complication cardiaque au 5-fluorouracile. Les auteurs suggèrent, bien que le mécanisme d'augmentation du taux d'endothéline dans le sang veineux périphérique ne soit pas connu, que cette substance puisse être un médiateur de la cardio-toxicité.[165]

Les détracteurs de cette théorie du spasme coronarien opposent les arguments suivants : le large échantillon de manifestations cliniques et électrocardiographiques ne peut s'expliquer par cette seule hypothèse ischémique ne touchant qu'un territoire isolé ; l'inefficacité des vaso-dilatateurs coronariens[166] ; l'absence de récidive du spasme lors de l'administration locale de 5-fluorouracile au cours d'un cathétérisme coronarien[156] ou lors d'un test de provocation[154] (test à la méthylergométrine par exemple).

D'autres auteurs affirment que le 5-fluorouracile serait responsable d'une atteinte endothéliale directe. On a pu constaté, chez l'animal, une rupture de continuité de l'endothélium vasculaire par lyse cellulaire et des fissures intimales avec, en regard, formation de thrombi par adhésion et agrégation plaquettaire. Ceci renforce l'idée d'un effet thrombogène du 5-fluorouracile, effet secondaire à une toxicité endothéliale directe.[167,168]

Une étude, dont le but était de prouver que le 5-fluorouracile entrainait une augmentation de la viscosité et donc un état d'hypercoagulabilité responsable de thrombose, a alors été menée. Mais les conclusions vont dans le sens inverse car les résultats montrent une diminution de la viscosité sanguine après traitement par 5-fluorouracile.[169]

Une autre idée est que les lésions endothéliales permettraient une extravasation de la drogue dans le myocarde, responsable de nécrose des myofibres et de réactions inflammatoires.[170] Cette idée rejoint l'hypothèse suivante.

La troisième grande hypothèse est celle d'une action toxique directe sur le myocarde. Il pourrait s'agir d'un tableau de myocardite, ce qui expliquerait le caractère diffus des troubles de la repolarisation enregistrés lors de certaines manifestations cliniques, les cas d'altération brutale de la fonction systolique et la fréquente récupération complète après l'épisode.[140,171] Cette présentation de myocardite aiguë a été retrouvée chez un jeune patient présentant une insuffisance cardiaque sévère après chimiothérapie à base de 5-fluorouracile. La biopsie

endomyocardique réalisée alors, montrait des constatations anatomo-pathologiques semblables à celle observée après anthracycline mais avec une évolution bien différente, puisque la récupération a été totale.[142]

Cette toxicité myocardique pourrait être dûe à une atteinte du métabolisme cellulaire myocardique.[156]

Une dernière explication à cette toxicité, de loin la moins reconnue, est celle d'un phénomène immunoallergique.[172] Les arguments allant dans ce sens sont le délai d'apparition des manifestations pathologiques et leur survenue après plusieurs doses, ce qui pourrait correspondre à une étape de sensibilisation. Ce phénomène pourrait réaliser un tableau d'endartérite.[173]

Cisplatine et 5-fluorouracile peuvent donc avoir des effets secondaires cardiaques et vasculaires. Les circonstances d'apparition et leur mode d'expression sont variés. Le plus souvent, ces molécules n'agissent pas en tant que seul agent causal de ces manifestations, mais s'intègrent à d'autres facteurs de risque. Cette toxicité est donc pluri-factorielle tout comme son mécanisme d'action.

MATERIELS ET METHODES

Nous nous sommes intéressés aux patients atteints d'une tumeur des voies aéro-digestives supérieures susceptibles de recevoir une chimiothérapie dans leur programme thérapeutique. Par souci d'uniformité, nous avons retenu les tumeurs dont l'analyse histo-pathologique correspondait à un carcinome épidermoïde.

Cette étude descriptive et rétrospective comporte 79 observations sélectionnées de manière la plus exhaustive possible grâce aux compte-rendus du Comité de Concertation Pluridisciplinaire en cancérologie cervico-faciale. La sélection a été faite sur les 392 dossiers présentés devant ce comité en 1999 et 2000.

Pour chaque cas, nous nous sommes attachés à colliger le sexe, l'âge au diagnostic, la localisation tumorale, le statut tumoral (première, deuxième, ou troisième localisation, récidive ou poursuite évolutive), le staging tumoral, la présence de tumeurs associées, le traitement envisagé initialement à l'issue du Comité de Concertation (chimiothérapie néoadjuvante, radio-chimiothérapie post-opératoire, radio-chimiothérapie des tumeurs inopérables ou chimiothérapie palliative), le statut cardio-vasculaire soit les facteurs de risque et antécédents cardio-vasculaires et leurs traitements, le contenu du bilan cardio-vasculaire préthérapeutique, le programme thérapeutique finalement préconisé à l'issue de ce bilan, le protocole de chimiothérapie et les autres modalités du traitement (radiothérapie et chirurgie), les complications cardio-vasculaires au cours du traitement, les investigations complémentaires et les modifications du schéma thérapeutique qui en découlent, l'état aux dernières nouvelles et le caractère spécifique du décès le cas échéant.

RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES

Les 79 patients sont constitués de 69 hommes et 10 femmes.

La moyenne d'âge au diagnostic est de 58 ans.

II. PRESENTATION CLINIQUE

Les localisations tumorales, par ordre de fréquence décroissant, sont : hypopharynx (n = 31), oropharynx (n = 25), larynx (n = 9), cavité buccale (n = 8), cavum (n = 4), adénopathies sans primitif (n = 1) et non renseigné (n = 1).

Pour 64 patients, il s'agit d'une première localisation, pour un patient d'une deuxième localisation, pour 3 patients d'une troisième localisation, pour 4 patients d'une récidive et pour 7 patients d'une poursuite évolutive.

La répartition suivant la classification TNM est la suivante : 6% de T1, 12% de T2, 28% de T3, et 54% de T4 ; 21% de N0, 12% de N1, 6% de N2a, 11% de N2b, 32% de N2c et 18% de N3 ; 85% de M0 et 15% de M1.

T1	T2	T3	T4		
6%	12%	28%	54%		
N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3
21%	12%	6%	11%	32%	18%
M0	M1				
85%	15%				

Les métastases sont pulmonaires, hépatiques ou osseuses.

Dans 13% des cas, on retrouve une autre localisation tumorale synchrone : VADS (n =2), œsophage (n =2), œsophage et VADS (n =1), prostate (n =3) et poumon (n =2).

III.PROPOSITION THERAPEUTIQUE

Le traitement préconisé après discussion en Comité de Concertation Pluridisciplinaire est dans 57% des cas une radio-chimiothérapie concomitante dans le cadre de tumeurs inopérables, pour 15% une chimiothérapie néoadjuvante dans le cadre d'un protocole de préservation d'organe, pour 1% une radio-chimiothérapie post-opératoire et pour 27% une chimiothérapie exclusive palliative.

La radio-chimiothérapie concomitante des tumeurs inopérables correspond au schéma suivant : radiothérapie externe et 3 cycles de carboplatine et 5-fluorouracile, ou bien radiothérapie externe et 2 cycles de cisplatine et 5-fluorouracile et un cycle de cisplatine seul.

La radio-chimiothérapie post-opératoire associe radiothérapie externe et 3 cycles de cisplatine. Lorsqu'il s'agit d'un cancer du cavum, ce schéma est suivi de 2 cures de chimiothérapie associant 5-fluorouracile et cisplatine.

La chimiothérapie des protocoles de préservation laryngée associe 5-fluorouracile et cisplatine (cf annexe 4).

Enfin, la chimiothérapie palliative associe un sel de platine (cisplatine le plus souvent, ou carboplatine) au 5-fluorouracile ; plus rarement elle consiste en des injections hebdomadaires de méthotrexate.

Ces schémas thérapeutiques correspondent aux traitements standards actuellement définis. D'autres schémas peuvent être utilisés dans la cadre de protocole de recherche clinique.

IV. STATUT CARDIO-VASCULAIRE

Pour chaque patient, les facteurs de risque classiques et les antécédents cardio-vasculaires suivants ont été pris en compte: hypertension artérielle, diabète, dyslipémie, tabagisme, obésité, antécédents familiaux cardio-vasculaires, artériopathie des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral, accident coronarien, trouble du rythme ou de la conduction cardiaque, insuffisance cardiaque et valvulopathie.

Parallèlement, les traitements à visée cardiaque ont été relevés.

Parmi les patients, 26,6% sont hypertendus ; 19% présentent une artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; 2,5% ont présenté un accident vasculaire cérébral ; 7,6% ont une coronaropathie ; 13,9% ont un trouble du rythme ou de la conduction ; 2,5% ont une insuffisance cardiaque ; 3,8% ont une valvulopathie ; 6,4% sont diabétiques dont 1/5 insulino-dépendant ; 10,2% présentent une dyslipémie ; 6,3% sont obèses ; 92,4% sont fumeurs et 11,4% ont des antécédents cardio-vasculaires familiaux. Ces antécédents cardio-vasculaires sont repris dans la figure 01 (p.64).

Cinq patients, soit 6%, n'ont aucun facteur de risque ou antécédent cardio-vasculaire ; 30 en ont 1 ; 20 en ont 2 ; 11 en ont 3 ; 8 en ont 4 ; 2 en ont 5 ; 1 en a 6 et 1 en a 8. Ces chiffres sont repris dans la figure 02 (p.65).

V. BILAN CARDIO-VASCULAIRE

87% des patients ont bénéficié au minimum d'un examen clinique avec prise des constantes hémodynamiques et de la réalisation d'un électrocardiogramme.

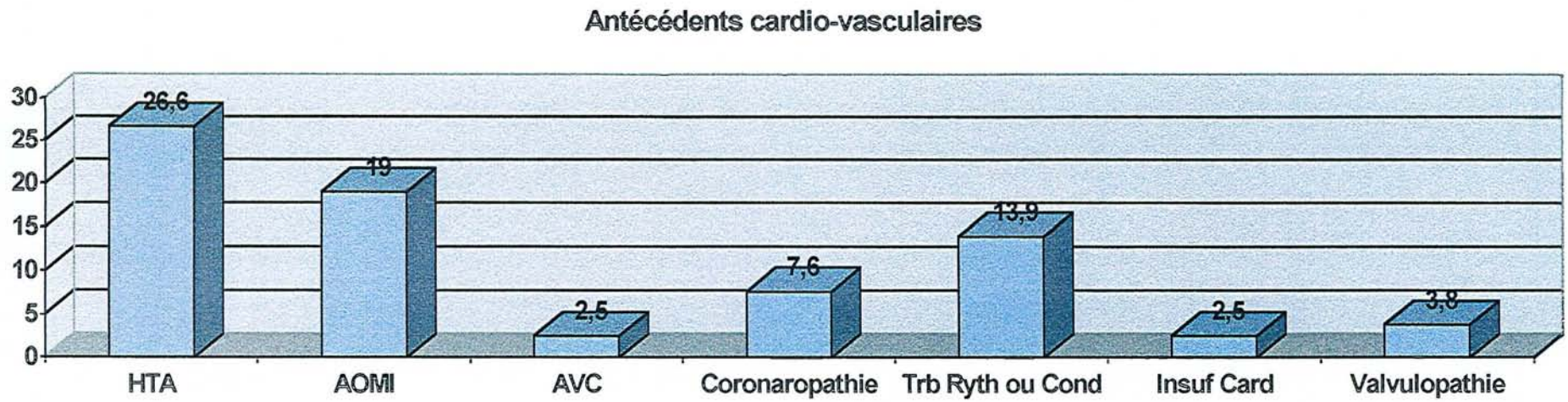
Pour 78% des patients, le bilan a été complété d'une consultation auprès d'un cardiologue. A l'issue de cette consultation spécialisée, des examens complémentaires se justifiaient chez 50% des patients.

Au total, pour ces 79 patients, le bilan cardio-vasculaire préthérapeutique a comporté 69 tracés électrocardiographiques, 23 échocardiographies, 18 tomoscintigraphies myocardiques, 10 dopplers artériels des membres inférieurs et 4 épreuves d'effort.

La consultation cardiologique et les examens complémentaires ont permis de mettre en évidence chez 14 patients, 15 pathologies cardio-vasculaires ou facteurs de risque jusque là inconnus soit 23% des pathologies cardio-vasculaires recensées (hormis tabac, dyslipémie, obésité, antécédents familiaux).

Leur description est la suivante : 5 pathologies artérielles périphériques, 3 coronaropathies, 2 troubles du rythme cardiaque, 1 hypertension artérielle, 1 diabète non insulino-dépendant, 1 valvulopathie, 1 insuffisance cardiaque et 1 thrombose veineuse profonde (figure 03, p.66)

Figure 01 : Antécédents cardio-vasculaires des patients de l'étude
(hypertension artérielle/ artériopathie oblitérante des membres inférieurs/ accident vasculaire cérébral/ coronaropathie/ trouble du rythme ou de la conduction/ insuffisance cardiaque/ valvulopathie)



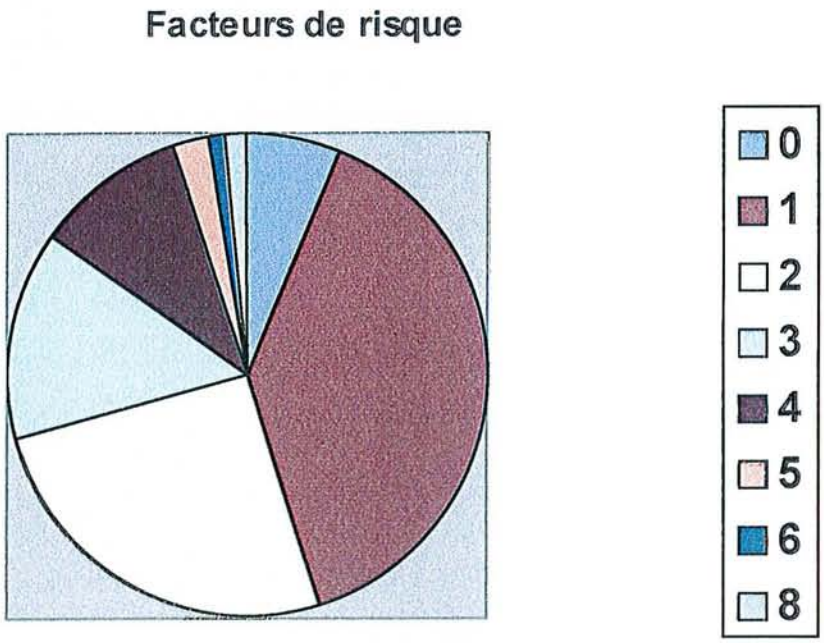


Figure 02 : proportion de patients suivant le nombre de facteurs de risque ou antécédents cardio-vasculaires

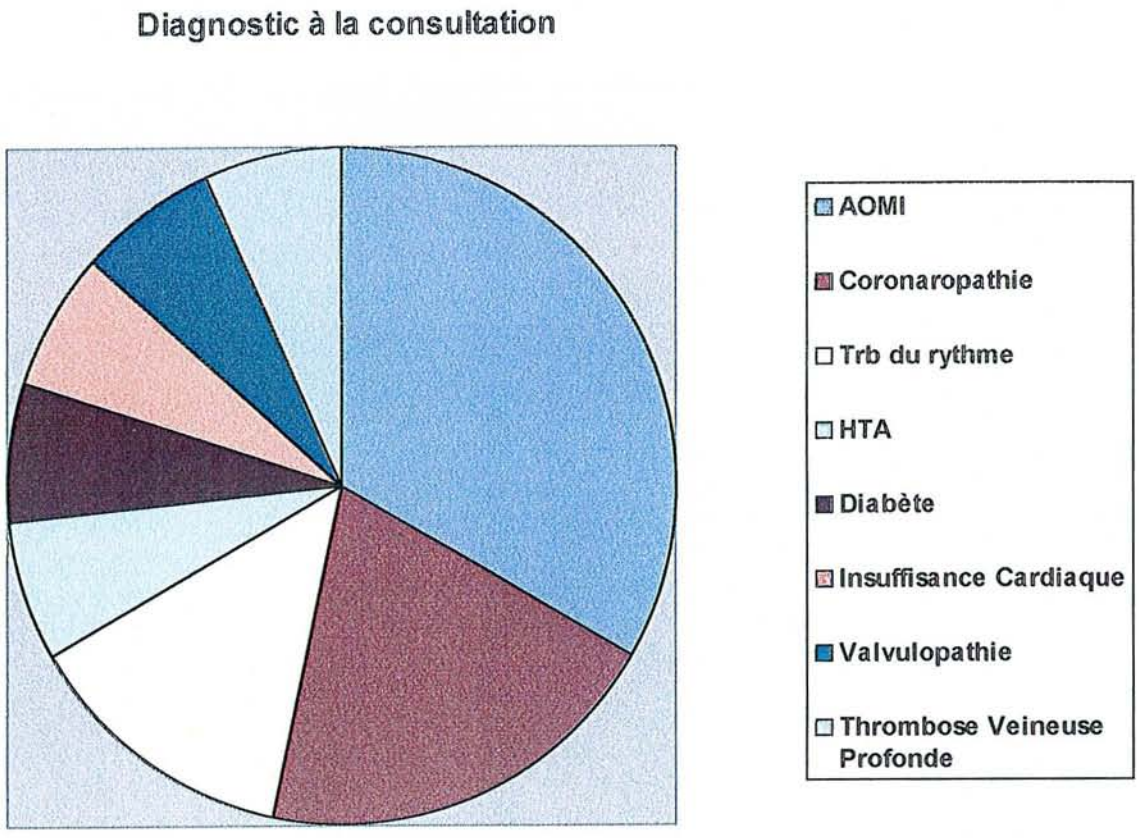


Figure 03: pathologies cardio-vasculaires ou facteurs de risque découverts lors de la consultation cardiologique

VI. MODIFICATION DU PROGRAMME THERAPEUTIQUE

Finalement, à l'issue de ce bilan préthérapeutique, la chimiothérapie est contre-indiquée pour 16 patients. Pour 4 patients, il s'agit d'une contre-indication d'ordre cardio-vasculaire, pour 7 patients d'une contre-indication d'ordre général et pour 5 patients d'une association des deux.

Pour ces 16 patients, les propositions thérapeutiques initiales étaient les suivantes : un patient devait bénéficier d'un protocole de préservation laryngée, 14 patients d'une radio-chimiothérapie concomitante dans le cadre de tumeurs inopérables et un patient d'une chimiothérapie palliative.

Le schéma thérapeutique pressenti initialement par le Comité de Concertation Pluridisciplinaire a donc été modifié de la façon suivante : 15 patients ont bénéficié d'une radiothérapie exclusive et un patient a reçu une association radiothérapie-curiethérapie-chirurgie ganglionnaire.

Au total, sur les 79 patients devant recevoir initialement de la chimiothérapie, 62 (79-16-1 patient décédé avant le début du traitement) en ont finalement reçu.

Pour 5 d'entre eux, le protocole de chimiothérapie a été adapté à leur statut cardio-vasculaire : 3 patients présentaient une contre-indication à l'utilisation de 5-fluorouracile, pour un patient il s'agissait d'une contre-indication à l'utilisation de cisplatine et pour un autre d'une contre-indication à l'utilisation de chacune des deux drogues.

Il y a donc eu une adaptation du schéma thérapeutique dans près de 27% des cas et dans 18% des cas pour raison cardio-vasculaire (figure 4, p.68).

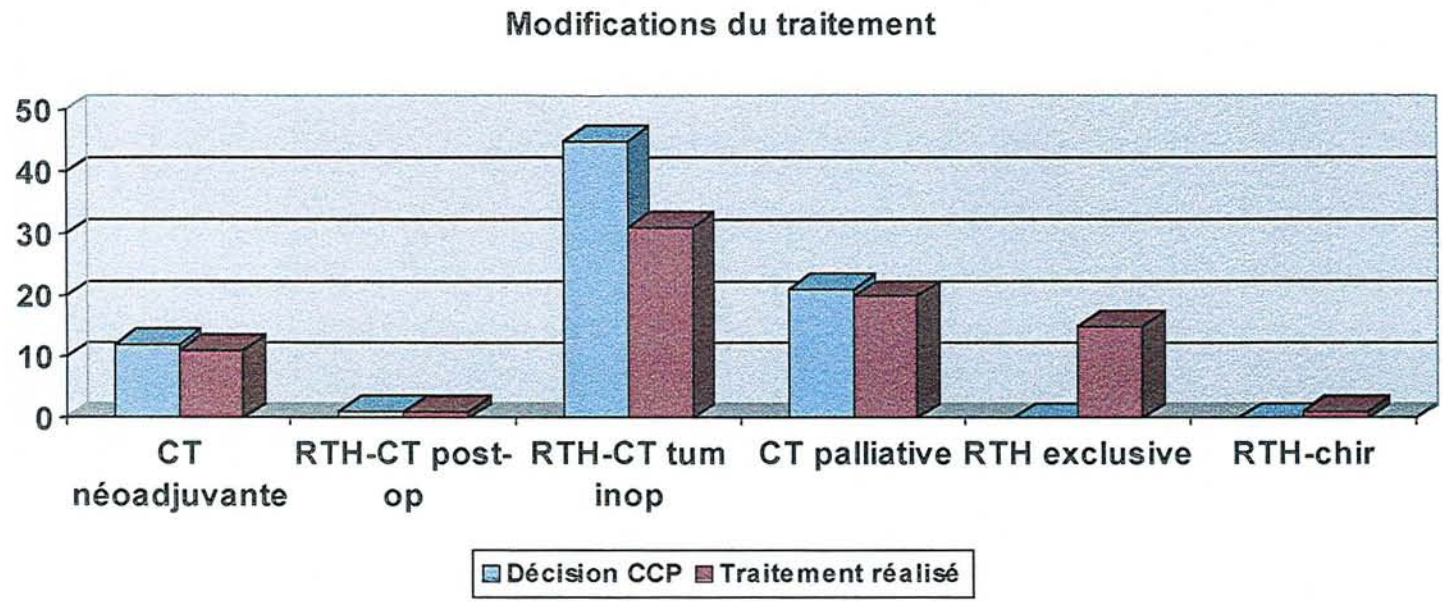


Figure 04 : modifications du traitement à l'issue de la consultation cardiologique
(chimiothérapie néoadjuvante ; radio-chimiothérapie post-opératoire ; radio-chimiothérapie des tumeurs inopérables ; chimiothérapie palliative ; radiothérapie exclusive ; radiothérapie puis chirurgie ganglionnaire)

VII. PROTOCOLES DE CHIMIOTHERAPIE

Les protocoles de chimiothérapie utilisés sont les suivants : dans 64,5% des cas, il s'agit d'une association 5-fluorouracile et sels de platine (51,5% avec cisplatine et 13% avec carboplatine) ; dans 14,5% d'une monochimiothérapie par cisplatine ; dans 11% d'injections hebdomadaires de méthotrexate ; dans 5% d'association docétaxel et cisplatine ; dans 3% d'une association 5-fluorouracile et hydroxyurée et dans 2% d'une monochimiothérapie par docétaxel.

VIII. MODIFICATION DU STATUT CARDIO-VASCULAIRE

Sur l'ensemble des 78 observations, nous avons constaté 12 événements cardio-vasculaires ce qui correspond à une incidence globale de 15,4%. En fait, une seule de ces complications est survenue chez les patients traités par radiothérapie.

L'incidence des complications cardio-vasculaires en cas de traitement chimiothérapique est donc de 18%.

Leur description est la suivante: une douleur thoracique, une douleur thoracique accompagnée d'une poussée tensionnelle, une poussée tensionnelle, une insuffisance cardiaque, trois cas de maladie veineuse thrombo-embolique et quatre morts subites.

Cinq des 12 patients (42%) sont décédés de ces complications cardio-vasculaires. Parmi les 7 autres patients, deux ont pu poursuivre la chimiothérapie après avoir adapté le traitement à visée cardio-vasculaire et pour un patient, la chimiothérapie a été stoppée.

Le tableau 1 reprend tous ces éléments (p.70).

IX. AUX DERNIERES NOUVELLES

Sur les 79 patients, 34 (43%) sont vivants et 45 (57%) sont décédés.

Parmi les patients ayant bénéficié de chimiothérapie, 26 (42%) sont vivants et 36 (58%) sont décédés.

Parmi les patients traités par radiothérapie, 7 (44%) sont vivants et 9 (56%) sont décédés.

Tableau 1 : COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES

Patient	Evénement cardio-vasculaire	Traitement reçu	Délai	ATCD et facteurs de risque	Bilan préthérapeutique réalisé	Modification du schéma thérapeutique	Aux dernières nouvelles
1	douleur thoracique	CDDP et 5FU	en cours de 3ème cure	AOMI, tabac	donnée manquante	aucune : CT poursuivie après adaptation du traitement à visée cardio-vasculaire	décédé (par cancer)
2	douleur thoracique et HTA	CDDP et 5FU	en cours de 1ère cure	HTA, angor, tabac, ATCD familiaux	ECG, Cs cardio et tomoscintigraphie myocardique	aucune : CT poursuivie après adaptation du traitement à visée cardio-vasculaire	vivant
3	insuffisance cardiaque	Hydroxyurée et 5FU	en cours de 4ème cure	ACFA (découverte à la Cs), tabac	ECG, Cs cardio et échocardiographie	arrêt de la chimiothérapie	vivant
4	insuffisance cardiaque gauche et valvulopathie mitrale	CDDP puis CDDP et 5FU	14 mois après dernière cure	aucun	aucun	aucune (traitement terminé)	vivant
5	thrombose veineuse profonde (TVP)	CDDP et 5FU	1 mois après 2ème cure	tabac	ECG, Cs cardio, échocardiographie et tomoscintigraphie myocardique	aucune	décédé (par cancer)
6	embolie pulmonaire bilatérale sur TVP fémorale	CDDP et 5FU	7 jours après 2ème cure	ACFA, tabac	donnée manquante	aucune (chimiothérapie terminée)	décédé
7	embolie pulmonaire bilatérale	CDDP et vinorelbine	21 jours après 2ème cure	HTA, AOMI, DNID, tabac, obésité	ECG, Cs cardio, échocardiographie et épreuve d'effort	arrêt du traitement (décès du patient)	décédé
8	mort subite	CDDP et 5FU	7 jours après 3ème cure	HTA, DNID, tabac, obésité	ECG, Cs cardio et tomoscintigraphie myocardique	arrêt du traitement	décédé
9	mort subite	carboplatine et 5FU	2 jours après 1ère cure	insuffisance cardiaque (découverte à la Cs), tabac	ECG, Cs cardio et échocardiographie	arrêt du traitement	décédé
10	mort subite	CDDP et 5FU	14 jours après 1ère cure	tabac	ECG, Cs cardio, échocardiographie et doppler artériel des membres inférieurs	arrêt du traitement	décédé
11	mort subite	méthotrexate hebdomadaire	12 jours après 2ème cure	HTA, tabac, ATCD familiaux	ECG, Cs cardio, échocardiographie et doppler artériel des membres inférieurs	arrêt du traitement	décédé
12	HTA	RTH seule	21 jours après fin RTH	HTA, AOMI, AVC, tabac	ECG, Cs cardio et échocardiographie	aucune	vivant

CDDP : cisplatine 5FU: 5-fluorouracile
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
DNID : diabète non-insulino-dépendant
AVC : accident vasculaire cérébral
HTA : hypertension artérielle
12 : patient ayant reçu uniquement de la radiothérapie car contre-indication à la chimiothérapie
Cs cardio : consultation cardiologique
CT : chimiothérapie

DISCUSSION

Le but de cette étude est de répondre à ces quatre questions :

- Les patients atteints d'une tumeur des voies aéro-digestives sont-ils plus à risque sur le versant cardio-vasculaire que la population générale ?
- Quel est l'intérêt de réaliser un bilan cardiologique préthérapeutique ?
- Le statut cardio-vasculaire de ces patients influence-t-il la décision de chimiothérapie ?
- Quelle est l'influence de la chimiothérapie sur ce statut cardio-vasculaire c'est-à-dire quelles en sont les complications cardio-vasculaires ?

I. LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE TUMEUR DES VADS ONT-ILS UN STATUT CARDIO-VASCULAIRE DIFFERENT DE LA POPULATION GENERALE ?

Afin de répondre à cette question, nous avons comparé la fréquence des principaux facteurs de risque cardio-vasculaire de nos patients avec les chiffres communément admis pour la population générale. Ces données sont regroupées dans la figure 05 (p.76).

1) HYPERTENSION ARTERIELLE

L'hypertension artérielle touche environ 10% de la population générale[174] alors que près de 27% de nos patients sont hypertendus. Il s'agit dans tous les cas d'une hypertension essentielle qui n'a pas de cause précise mais des facteurs prédisposants : âge, antécédents familiaux, surcharge pondérale, consommation excessive de sel, consommation excessive d'alcool éthylique, apnée du sommeil.

En examinant ces facteurs prédisposants, on peut supposer qu'une des causes de l'augmentation de la prévalence de l'hypertension artérielle dans notre population soit en rapport avec l'intoxication éthylique.

Des études prospectives ont, en effet, pu mettre en évidence une augmentation du risque d'hypertension artérielle en cas de surconsommation de tous types de boissons alcoolisées. Cette relation se retrouve aussi bien chez les hommes que chez les femmes, quel que soit l'âge et quelle que soit l'origine raciale.[175-177] La relation inverse a même pu être démontrée

c'est-à-dire qu'une diminution de la prise quotidienne d'alcool permet de diminuer la tension artérielle.[178]

Un autre facteur pouvant expliquer cet excès de patients hypertendus dans notre étude est le tabac. En effet, chaque cigarette consommée augmente la pression artérielle pendant un temps qui peut durer jusqu'à 90 minutes[179], et cette hypertension peut évoluer sur un mode chronique avec un risque 3 fois plus élevé chez le fumeur par rapport au non-fumeur.[180] En revanche, contrairement à ce qu'on peut observer avec l'alcool, l'arrêt de l'intoxication tabagique ne permet pas de retrouver des chiffres tensionnels normaux.[181]

2) LIPIDES ET GLUCIDES

Les troubles endocriniens sont également retrouvés avec une incidence plus grande dans notre étude. Les perturbations du métabolisme lipidique et du métabolisme glucidique se retrouvent, respectivement, à une fréquence de 10,2% et 6,4% contre 6,1% et 2,4%[174] dans la population générale.

Concernant le métabolisme lipidique, ceci va à l'encontre des données de la littérature qui s'accordent pour retrouver des taux de cholestérol moins élevés chez les patients atteints d'une tumeur maligne que dans une population témoin.[182,183] Des résultats identiques sont notés avec les taux de triglycérides.[184] Il semble, d'après une analyse plus fine du profil lipidique, que ce soit principalement le taux de HDL-cholestérol qui soit diminué.[185,186] Mais ces études ont été réalisées sur plusieurs localisations néoplasiques et pas spécifiquement chez des patients atteints de tumeurs des voies aéro-digestives supérieures. Ceci laisse suggérer le rôle de la surconsommation d'alcool dans la survenue des dyslipémies chez nos patients. Dans ce sens, il a été démontré que le sevrage alcoolique entraîne une diminution des paramètres du profil lipidique.[187]

En ce qui concerne le métabolisme glucidique, certaines études de cohorte réalisées chez des patients diabétiques montrent que ces patients ont un risque plus élevé de développer un cancer du foie, des voies biliaires, du pancréas, de l'endomètre ou du rein.[188] On ne retrouve pas de relation avec les tumeurs des voies aéro-digestives supérieures.

Mais l'interprétation de ces résultats doit rester prudente car il peut y avoir un biais dans le sens où les patients diabétiques sont régulièrement surveillés.

3) OBESITE

L'obésité qui touche 23% de la population générale en France[174] ne concerne que 6,3% de nos patients. Ce résultat n'est pas surprenant car ces patients ont le plus souvent une balance énergétique déficitaire. En effet, cette malnutrition touche 30 à 50% des patients et est pluri-factorielle: conditions socio-économiques défavorables, hygiène de vie (double intoxication éthylo-tabagique, état bucco-dentaire mauvais), conséquences métaboliques de la néoplasie, troubles de la déglutition, douleurs, syndrome dépressif. S'ajoutent ensuite le traitement et ses conséquences.

4) MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'ATHEROSCLEROSE

Les complications de l'athérosclérose semblent plus fréquentes dans notre étude que dans la population générale. Ainsi, angor et infarctus se retrouvent à une fréquence de 1,9%[174] dans la population et 7,6% pour nos patients, accidents vasculaires cérébraux à 1,6%[174] contre 2,5% et artériopathie oblitérante des membres inférieurs à 2%[174] contre 19%.

La fréquence des coronaropathies dans notre étude rejoint le chiffre retrouvé lors d'une étude portant sur 1642 patients atteints de cancers[189]. L'incidence moyenne d'infarctus du myocarde était alors de 6,5% toutes localisations tumorales confondues. Cette incidence était encore plus élevée pour les tumeurs où le tabac est un facteur de risque reconnu : poumons, voies aéro-digestives supérieures et tractus urothélial. Tabac, hypertension et hypertrophie ventriculaire gauche étaient reconnus comme facteurs de risque de maladie coronarienne dans cette étude.

Quant à la polémique sur l'éventuel effet cardio- et vasculo-protecteur de l'alcool, elle ne s'intègre pas dans cette discussion car, si une relation inverse semble exister entre la survenue d'événements coronariens et la consommation modérée d'alcool[190], celle-ci disparaît rapidement avec l'augmentation des doses. Un effet néfaste apparaît même très rapidement au delà de l'équivalent de 30 à 40 grammes d'alcool pur par jour.[191]

Cette toxicité au niveau coronarien s'explique par l'augmentation des autres facteurs de risque comme nous l'avons vu, mais il a été également montré, lors d'études expérimentales, que l'éthanol induit une vasoconstriction coronarienne par une action directe sur les cellules musculaires lisses, des anomalies du métabolisme du magnésium et du calcium, une hypoxie, une altération des membranes cellulaires et une acidose métabolique.[192]

Les patients de l'étude ont, dans leurs antécédents, présenté plus d'accidents vasculaires cérébraux que la population générale. Ces accidents, qu'ils soient ischémiques (80% des cas) ou hémorragiques (20% des cas), ont pour principal facteur de risque l'hypertension artérielle qui multiplie par 7 le risque d'accident vasculaire cérébral. Les autres facteurs de risque sont, là encore, dyslipémie, diabète, tabac et alcool. On voit donc que nos patients multiplient les facteurs de risque et il n'est donc pas surprenant de trouver une fréquence supérieure à celle de la population générale.

Comme pour les coronaropathies, il a été trouvé une toxicité particulière pour l'éthanol au niveau cérébral. Cette molécule diminue le flux sanguin cérébral par le biais d'un spasme au niveau des artérioles et des veinules, ce spasme pouvant aller jusqu'à la rupture du vaisseau en cas de dose massive.[193]

Quant à l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, son incidence est multipliée par 9,5 dans notre étude par rapport à la population générale. Cette grande différence vient du fait que notre population est à 92% composée de fumeurs. En effet, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est 40 fois plus fréquente chez le fumeur que chez le non-fumeur.

Le rôle nocif du tabac s'explique par le fait qu'on observe chez les fumeurs, des anomalies de la paroi vasculaire engendrées par des lésions des cellules endothéliales, des anomalies rhéologiques spécifiques telles que l'altération importante de la déformabilité des globules rouges, la tendance de ceux-ci à s'agréger et l'altération de l'agrégation plaquettaire et des anomalies biologiques telles qu'une hyperleucocytose, une augmentation des triglycérides, du cholestérol et des acides gras libres, une augmentation du taux de fibrinogène et du volume globulaire moyen. Ces anomalies vont toutes dans un sens prothrombogène.[194,195]

Cette analyse permet d'affirmer que les patients atteints d'une tumeur des voies aéro-digestives supérieures ont un statut cardio-vasculaire défavorable par rapport à la population générale, et ce même avant tout traitement. L'excès de risque encouru par ces patients, sur le plan cardio-vasculaire, provient principalement de leur double intoxication éthylo-tabagique.

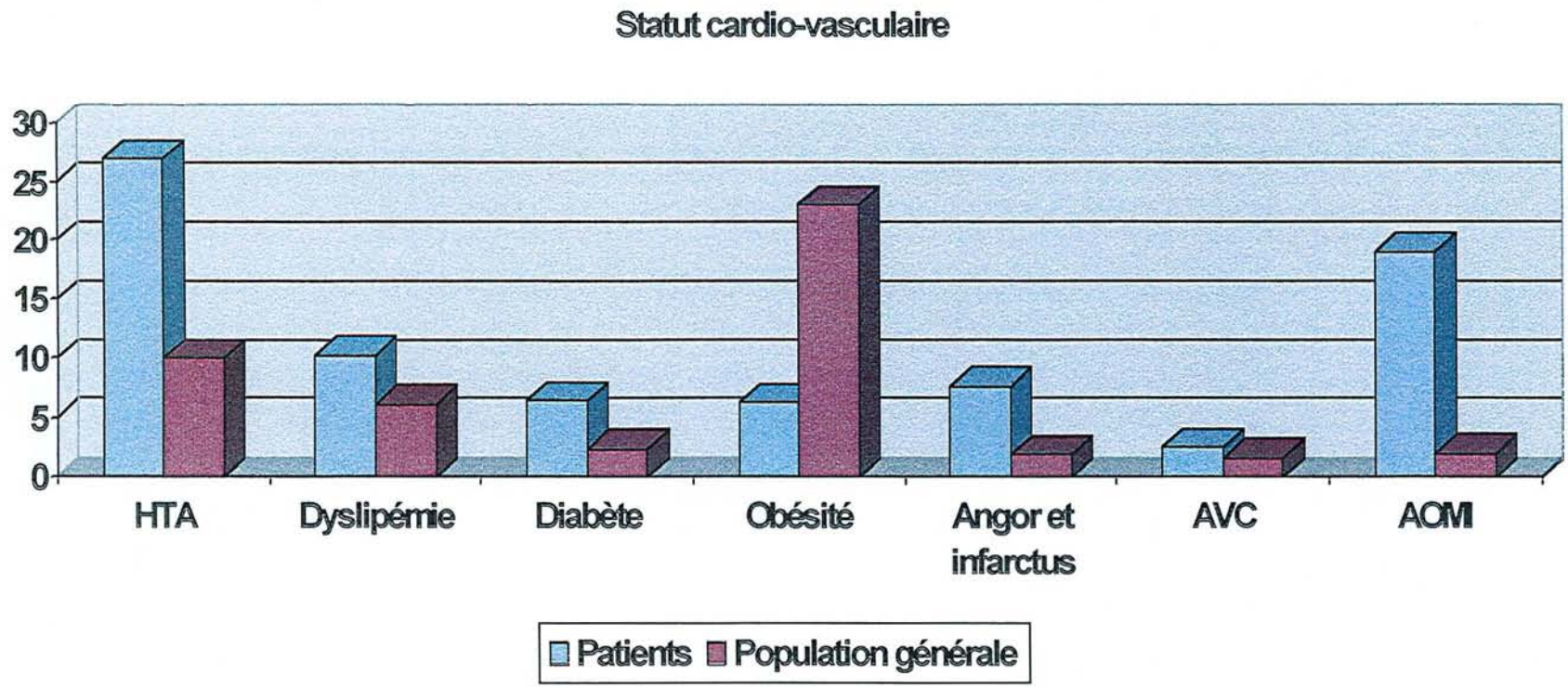


Figure 05 : fréquence des pathologies cardio-vasculaires des patients de l'étude et de la population générale
(HTA : hypertension artérielle ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs)

II. QUEL EST L'INTERET D'UN BILAN CARDIOLOGIQUE PRETHERAPEUTIQUE ?

La question est de savoir si une consultation auprès d'un cardiologue est justifiée dans le bilan préthérapeutique de ces patients.

1) DIAGNOSTIC DE PATHOLOGIES OU FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULARIES

L'analyse des résultats de notre étude montre que **23%** des pathologies cardio-vasculaires recensées dans cette étude ont été diagnostiquées par cette consultation spécialisée. Alors que les patients avaient déjà été examinés par le corps médical avant cette consultation, ces pathologies étaient restées inconnues. Il faut dire que ces patients sont le plus souvent négligents vis-à-vis de leur état de santé, n'ont qu'un suivi épisodique auprès de leur médecin traitant et consultent en général avec beaucoup de retard.

Les 15 pathologies cardio-vasculaires mises en évidence lors de la consultation sont loin d'être bénignes.

Pour cinq patients, il s'agit d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Cette artériopathie était de stade I pour 1 patient, de stade II pour 2 patients et de stade III pour 2 patients. L'évolution de l'artériopathie des membres inférieurs est le plus souvent progressive ce qui permet le développement d'un important réseau vasculaire collatéral. Ceci explique que seulement un tiers des patients ayant une grosse artère occluse souffre de claudication à l'effort.[196] La symptomatologie est donc tardive. De plus, les symptômes sont le plus souvent négligés par le patient et ce n'est qu'une anamnèse et un examen clinique ciblés sur le versant vasculaire qui permettront de dépister cette artériopathie. Celle-ci sera ensuite confirmée par des investigations complémentaires : les 5 patients ont bénéficié d'un écho-doppler artériel des membres inférieurs. Aucun de ces 5 patients ne justifiait d'une prise en charge chirurgicale vasculaire, mais un traitement médicamenteux a été instauré à l'issue de la consultation cardiologique.

Trois cas de coronaropathie ont été découverts. L'interrogatoire retrouvait la notion de douleur thoracique typique d'angine de poitrine chez 2 patients et pour un patient, l'électrocardiogramme mettait en évidence des séquelles de nécrose ischémique. Chez ce dernier patient, la consultation mettait également en évidence une artérite sévère des membres inférieurs. Tomoscintigraphie myocardique et échocardiographie ont ensuite complété le bilan. Un traitement médicamenteux a été instauré pour chacun des 3 patients.

Deux troubles du rythme ont été mis en évidence : une arythmie complète par fibrillation auriculaire et une tachycardie sinusale. Ces pathologies ont également nécessité des investigations complémentaires afin d'en apprécier leur retentissement sur la fonction cardiaque, tout comme la découverte d'une hypertension artérielle, d'une valvulopathie et d'une insuffisance cardiaque droite.

En ce qui concerne le cas de thrombose veineuse, il s'agissait d'un thrombus flottant au niveau de la veine jugulaire interne droite, suspecté à l'examen clinique et confirmé par l'écho-doppler veineux des vaisseaux du cou.

Un diabète non-insulino-dépendant a également été diagnostiqué lors du bilan cardiologique préthérapeutique.

Toutes ces pathologies cardio-vasculaires découvertes à l'issue de la consultation ont fait l'objet d'une **adaptation thérapeutique spécifique**. Anti-agrégant plaquettaire, vasodilatateur coronarien ou périphérique, anti-arythmique, anti-coagulant, anti-hypertenseur, antidiabétique oral et traitement digitalique ont été diversement prescrits selon les cas. Des mesures d'antibiothérapie prophylactique ont été préconisées chez le patient présentant une valvulopathie lors de la réalisation de gestes invasifs, principalement endoscopiques dans ce cas.

2) BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Le bilan cardiologique s'inscrit dans la stratégie globale de décision thérapeutique vis-à-vis de la lésion néoplasique.

Le bilan de base, systématique, doit comporter une anamnèse permettant de préciser les antécédents personnels et familiaux, d'évaluer le niveau des facteurs de risque cardio-vasculaire et d'analyser les traitements en cours.

A cette anamnèse s'ajoutent un examen clinique, un électrocardiogramme douze dérivations et une radiographie thoracique.

Ce bilan est ensuite complété par diverses investigations complémentaires orientées en fonction des constatations cliniques et suivant l'option thérapeutique retenue en première intention sur le plan carcinologique.

Ainsi, dans le cadre d'une sanction chirurgicale, le bilan cardiologique s'intègre dans l'évaluation d'une part de l'opérabilité du patient et d'autre part de la résécabilité de la tumeur.

Comme nous l'avons vu, le terrain cardio-vasculaire de ces patients est défavorable et il est nécessaire de l'évaluer au mieux avant d'envisager toute intervention chirurgicale.

L'analyse des autres co-morbidités doit également être soigneuse : principalement en raison de la double intoxication éthylo-tabagique, ces patients présentent des pathologies respiratoires (insuffisance respiratoire chronique, tuberculose...) et hépatiques (cirrhose, carcinome hépato-cellulaire, hypertension portale...). Une étude de cohorte, rétrospective, retrouve une fréquence des co-morbidités à 30%.[197]

Le bilan d'opérabilité peut nécessiter une évaluation de la fonction cardiaque requérant divers examens complémentaires. L'échocardiographie permet d'évaluer la cinétique ventriculaire gauche, d'apprécier l'importance d'une éventuelle valvulopathie. Un test d'effort pourra être demandé, au mieux couplé à une tomoscintigraphie myocardique (associé ou non à un test pharmacologique de type dipyridamole) pour une meilleure sensibilité diagnostique. En effet, les patients ne peuvent généralement pas réaliser un effort optimal en raison d'une altération de l'état général, de l'existence d'une artériopathie des membres inférieurs ou d'une autre co-morbidité.

Cette évaluation permettra de dépister les patients susceptibles de présenter des complications thrombo-emboliques post-opératoires : les patients présentant une cardiopathie étant les plus à risque.[198]

La résécabilité de la tumeur est appréciée par diverses investigations. Certes, l'examen tomodensitométrique ou l'imagerie par résonnance magnétique nucléaire sont utiles pour connaître l'infiltration tumorale profonde et étudier les rapports avec les vaisseaux du cou, mais l'échotomographie couplée au Doppler est l'examen de choix pour déterminer les rapports anatomiques entre les ganglions et les troncs supra-aortiques (surtout en cas d'adénopathies fixées ou peu mobiles) et pour évaluer le terrain artériel des patients. Cet examen permet de détecter d'éventuelles sténoses, compressions ou thromboses veineuses ou artérielles pouvant faire l'objet de traitements spécifiques.

En cas de radiothérapie exclusive, le bilan cardio-vasculaire paraît moins nécessaire. Par contre, si une curiethérapie est associée à cette irradiation externe, l'application des tubes se faisant sous anesthésie générale, le bilan doit être identique à celui réalisé avant une intervention.

En revanche, on pourra être amené à utiliser des examens complémentaires à visée vasculaire à distance de la radiothérapie. En effet, les sténoses carotidiennes d'origine athéromateuse sont une complication potentielle de la radiothérapie de la région cervicale. La prévalence de telles complications varie de 28%[199] à 53%[200] et son délai d'apparition varie également de 3[200] à 8 ans[201] selon les études. Il s'agit de toute façon d'une complication tardive. Il semble que la radiothérapie accélère l'apparition des lésions athéroscléreuses. Pour le même type et grade de lésion, la comparaison entre, un groupe de patients témoins et un groupe de patients ayant bénéficié d'une radiothérapie, montre que les patients sont plus jeunes de 10 ans dans ce dernier groupe[202].

L'écho-doppler des vaisseaux du cou est l'examen de choix pour détecter ces sténoses et en réaliser le suivi évolutif.[203]

Lorsqu'une chimiothérapie est envisagée, au vu de ses toxicités potentielles vasculaires et cardiaques, il est nécessaire d'évaluer au mieux ces patients à haut risque cardio-vasculaire. Le bilan comportera donc les examens cliniques et paracliniques de base, une évaluation de la fonction cardiaque et une évaluation des axes artériels. Les examens sont orientés par le protocole de chimiothérapie utilisé.

Ainsi, si le 5-fluorouracile est préconisé, on s'attardera à évaluer le plus précisément possible le versant artériel coronarien et périphérique. L'évaluation cardiaque se fera, comme nous l'avons vu, par échocardiographie, test d'effort, tomoscintigraphie myocardique. L'évaluation des axes artériels périphériques se fera par écho-doppler artériel des membres inférieurs. Cet examen permet de localiser les lésions, d'en évaluer le retentissement sur la perfusion distale et d'assurer de manière idéale le suivi des patients. L'artériographie se justifie si une sanction chirurgicale vasculaire s'impose.

Si on envisage l'emploi de cisplatine, il faudra s'assurer que l'état cardiaque autorise une hyperhydratation nécessaire à son emploi.

Une consultation spécialisée auprès d'un cardiologue permet donc de dépister des pathologies cardio-vasculaires encore inconnues et d'instaurer des mesures thérapeutiques adaptées.

De plus, elle participe au bilan pré-opératoire et au bilan d'extension et permet de dépister les patients à risque de complications post-thérapeutiques. Elle s'intègre, également, entièrement à la décision thérapeutique en définissant les contre-indications à l'utilisation des drogues cytotoxiques.

Cette consultation doit être réalisée auprès d'un cardiologue ayant l'expérience des pathologies néoplasiques et de leurs traitements, notamment de la toxicité cardio-vasculaire de la chimiothérapie.

Cette analyse permet de conclure que le bilan cardiologique s'intègre tout à fait dans la prise en charge pluri-disciplinaire de ces patients.

III. LE STATUT CARDIO-VASCULAIRE DES PATIENTS INFLUENCE-T-IL LA DECISION DE CHIMIOTHERAPIE ?

Dans notre étude, le programme thérapeutique défini initialement a été modifié dans **18%** des cas pour une raison cardio-vasculaire.

Neuf patients présentaient une contre-indication cardio-vasculaire à la réalisation de toute chimiothérapie : pour 4 d'entre eux, il s'agissait d'une contre-indication uniquement cardio-vasculaire et pour les 5 autres, une autre tare se surajoutait.

Pour les patients qui devaient bénéficier d'une radio-chimiothérapie dans le cadre de tumeurs inopérables et qui ont finalement reçu une radiothérapie exclusive, cette modification de protocole entraîne une perte de chance pour ces patients. En effet, un bénéfice en terme de réponse objective et de survie est observé lorsqu'une chimiothérapie est administrée de façon concomitante à la radiothérapie par rapport à une radiothérapie seule.[94]

Cinq patients ont vu leur protocole de chimiothérapie adapté à leur état cardio-vasculaire, soit le 5-fluorouracile ne pouvait être utilisé en raison d'une cardiopathie ischémique ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, soit une insuffisance cardiaque ne permettait l'emploi du cisplatine. Dans ces cas, le protocole de référence associant 5-fluorouracile et cisplatine était remplacé soit par une monochimiothérapie de cisplatine, soit le carboplatine se substituait au cisplatine, soit par injections hebdomadaires de méthotrexate. On voit donc que cette adaptation du protocole de chimiothérapie à l'état cardio-vasculaire entraîne une perte de chance pour le patient car les protocoles de substitution ont des taux de réponse inférieurs par rapport au protocole de référence. On rappelle, qu'en situation métastatique, le méthotrexate permet d'obtenir un taux de réponse de 10% contre 21% pour l'association carboplatine-5-fluorouracile et 32% pour l'association cisplatine-5-fluorouracile.[91]

Ces données soulignent l'importance de la recherche de nouvelles chimiothérapies, d'une façon générale pour améliorer le pronostic des patients porteurs d'une tumeur des voies aéro-digestives supérieures mais aussi pour disposer de protocoles utilisables lorsqu'il existe une contre-indication d'ordre cardio-vasculaire à l'utilisation du 5-fluorouracile ou du

cisplatine. Ainsi les essais se multiplient pour tester l'efficacité de molécules, soit en monochimiothérapie soit en association dans le traitement des tumeurs localement évoluées, récidivantes ou métastatiques.[204]

Gemcitabine et vinorelbine, en monochimiothérapie, donne des réponses modestes avec des taux de réponse autour de 13 et 16% respectivement.

Les taxanes ont également été étudiées, d'abord en monothérapie puis en association. Le docétaxel donne des taux de réponse encourageants dans les différents essais de phase II. En monothérapie, le docétaxel offre des taux de réponse de 21 à 42%[205] et en association avec le cisplatine, la combinaison permet d'atteindre des taux de 40[206] à 54%[207]. Pour établir définitivement l'activité du docetaxel, il faudra attendre les résultats des études randomisées actuellement en cours, elles comparent le cisplatine-5-fluorouracile au docétaxel-cisplatine et au docétaxel-5-fluorouracile, et le docetaxel au méthotrexate.

Parallèlement, des essais ont été réalisés avec le paclitaxel en association avec le cisplatine, le carboplatine ou la gemcitabine. Les taux de réponse sont respectivement de 32-36%[208,209], 30 à 54%[210,211] et 41%[212].

De nouvelles molécules sont également en cours d'essais : Iressa, cetuximab...

Le statut cardio-vasculaire des patients peut donc modifier la décision de chimiothérapie. Il peut s'agir de contre-indications relatives ou absolues à l'emploi de tout médicament cytotoxique qu'il convient de respecter.

IV. LA CHIMIOTHERAPIE INFLUENCE-T-ELLE LE STATUT CARDIO-VASCULAIRE DES PATIENTS ?

Onze patients, soit **18%** des patients bénéficiant d'une chimiothérapie, ont présenté une complication cardio-vasculaire. Ce chiffre rejoint les données de la littérature lorsqu'on s'intéresse à tout type de complications cardio-vasculaires[143].

Ces complications sont de 4 types : douleur thoracique, insuffisance cardiaque, maladie veineuse thrombo-embolique et mort subite.

1) DOULEUR THORACIQUE

On note deux cas de douleur thoracique, de type angine de poitrine, ce qui correspond à une incidence de 3,2%. Ce chiffre correspond aux données de la littérature. En effet, une étude rétrospective, basée sur les complications angineuses symptomatiques, retrouvait une incidence de 1,6 et 4%, respectivement en l'absence et en présence d'antécédents cardio-vasculaires[144].

Les manifestations sont survenues de façon concomitante à la perfusion de chimiothérapie, ce que l'on retrouve classiquement que ce soit pour le cisplatine[102] ou le 5-fluorouracile[156]. Il n'y a pas eu de mouvement enzymatique, ce qui est classique dans ces descriptions. Un des deux patients a présenté en parallèle une poussée hypertensive, ceci a déjà été décrit avec le cisplatine mais pas avec le 5-fluorouracile[213]. L'évolution de ces complications cardio-vasculaires était favorable après adaptation du traitement à visée cardiologique. La chimiothérapie a même pu être poursuivie, sous couvert d'un traitement vasodilatateur coronarien, dans les deux cas, sans récidive de la symptomatologie angineuse. Cette attitude reste controversée. Il semble, d'après la littérature, que les tentatives de réintroduction se soldent fréquemment par la récidive des manifestations cardiaques, le plus souvent sur le même mode, parfois sur un mode différent. Certains ont proposé une prophylaxie des récidives par l'utilisation de dérivés nitrés ou d'inhibiteurs calciques,[214,215] mais cette attitude est loin de faire l'unanimité et la plupart des auteurs s'accordent pour affirmer l'inefficacité d'une telle prévention et la nécessité d'arrêter définitivement le 5-fluorouracile.[145,146,148,216]

2) DECOMPENSATION CARDIAQUE

On déplore deux cas d'insuffisance cardiaque.

Le premier cas correspond en fait à une exacerbation d'insuffisance cardiaque préexistante, secondaire à une arythmie complète par fibrillation auriculaire. Cette arythmie avait d'ailleurs été découverte lors de la consultation cardiologique. Cette cardiopathie était, en effet, jusque-là équilibrée et pauci-symptomatique. La poussée d'insuffisance cardiaque est survenue au cours de la 4ème cure de chimiothérapie associant 5-fluorouracile et hydroxyurée. Cette chimiothérapie était associée à une radiothérapie concomitante.

Les facteurs pouvant précipiter une insuffisance cardiaque sont nombreux : non-observance du traitement ou adjonction d'un médicament cardio-dépresseur, arythmie ou trouble conductif, poussée hypertensive, poussée ischémique, infection, embolie pulmonaire ou décompensation respiratoire aiguë d'une bronchopathie chronique, anémie, hyperthyroïdie, aggravation d'une insuffisance rénale. Chez ce patient, le seul facteur déclenchant potentiel retrouvé est l'adjonction du 5-fluorouracile qui a pu décompenser le trouble du rythme, notamment en majorant la tachycardie. La radiothérapie ne peut être en cause car elle ne concernait pas l'aire cardiaque chez ce patient traité pour une tumeur des voies aéro-digestives supérieures. Cette décompensation cardiaque a nécessité une adaptation du traitement à visée cardiaque et a conduit à l'arrêt de la chimiothérapie.

Le deuxième cas concerne un patient de 41 ans. Ce patient, suivi pour un cancer du cavum, a bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante à base de cisplatine puis de 2 cures de chimiothérapie associant cisplatine et 5-fluorouracile. Quatorze mois après la fin du traitement, il était hospitalisé pour un tableau d'insuffisance cardiaque. L'échocardiographie confirmait le diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche avec chute de la fraction d'éjection ventriculaire et valvulopathie mitrale. A noter que ce patient ne présentait aucun antécédent ni facteur de risque cardio-vasculaire. Il est difficile de savoir si cette cardiopathie est imputable à la chimiothérapie. En ce qui concerne le 5-fluorouracile, on a vu précédemment qu'il existait des cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche, mais ces anomalies étaient sans traduction clinique, transitoires et réversibles avec une récupération totale dans un délai de 6 mois[159]. Dans la littérature, les dysfonctions ventriculaires gauches symptomatiques sont en général secondaires à une ischémie myocardique, que ce soit pour le 5-fluorouracile[217] ou le cisplatine, ce qui n'est pas le cas ici.

3) MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE

Nous rapportons trois cas de maladie veineuse thrombo-embolique. Pour deux de ces patients, la thrombose veineuse périphérique s'est compliquée d'embolie pulmonaire dont un cas a eu une évolution fatale. De telles complications ont été décrites avec des polychimiothérapies à base de cisplatine[121] et avec l'association cisplatine et 5-fluorouracile.[218] Les protocoles de chimiothérapie, utilisés pour nos patients, associaient cisplatine et 5-fluorouracile pour deux patients et cisplatine-vinorelbine pour le troisième. Le délai de survenue de ces épisodes, (7, 21 et 30 jours après la chimiothérapie) correspond à ce que l'on retrouve dans la littérature : du début jusqu'à 6 semaines après la chimiothérapie.[121]

Ces patients multiplient les facteurs de risque de maladie thrombo-embolique (néoplasie, âge, cardiopathie, anomalies de l'hémostase, chimiothérapie...) et une place particulière est peut-être à accorder à l'homocystéinémie. En effet, on a vu que l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque de maladie veineuse thrombo-embolique et qu'elle est corrélée à de basses concentrations en acide folique, vitamines B12 et B6.[33] Et, il est un fait que cette population de patients présente souvent des carences vitaminiques en rapport avec l'intoxication éthylique et les déficits nutritionnels. L'alcool possède une double action sur le métabolisme de l'homocystéine : une action indirecte par le biais de ces métabolismes vitaminiques et un rôle direct, non encore totalement élucidé.[219]

4) MORT SUBITE

Quatre patients ont présenté un tableau de mort subite dont le concept comprend : le caractère inopiné et imprévisible, la durée très brève entre le début des symptômes et le décès, la cause éclaircie uniquement à l'autopsie.[220] En fait, trois des quatre patients répondent bien à cette définition (hormis les constatations autopsiques car aucune autopsie n'a été réalisée chez nos patients).

Le quatrième patient présentait en fait un encombrement respiratoire majeur depuis 48 heures ce qui a probablement entrainé la mort (arrêt cardio-respiratoire sur décompensation respiratoire aiguë).

Les trois autres patients ont été retrouvés morts dans leur lit, à domicile pour 2 patients, et en hospitalisation pour le troisième. Aucun signe préalable n'avait attiré l'attention de l'entourage familial ou médical, même lors du bilan cardiologique préthérapeutique, ce qui

rend compte du caractère inopiné et imprévisible et aucun des patients n'a eu la possibilité d'alerter au moment de l'épisode aigu ce qui traduit le délai très court entre le début des signes et le décès.

Ces trois patients avaient reçu une polychimiothérapie à base de sels de platine et 5-fluorouracile en perfusion continue. Les décès sont survenus peu de temps après les cures de chimiothérapie : 2, 7 et 14 jours.

Des cas identiques, chez des patients atteints de tumeurs de la tête et du cou, ont été décrits avec l'utilisation du 5-fluorouracile en perfusion continue.[154,221] D'autres descriptions sont faites avec l'association cisplatine-5-fluorouracile[143,222-224] et même avec le 5-fluorouracile utilisé par voie intrapéritonéale[225].

Les causes cardiaques recouvrent 75% des cas et sont dominées par les conséquences de l'athérosclérose coronaire, le quart restant est partagé entre les causes cérébrales, pulmonaires, digestives et fonctionnelles non cardiaques.[220]

Les mécanismes de mort subite cardiaque sont au nombre de trois : asystole, fibrillation ventriculaire et torsades de pointe.

Parallèlement, il existe des facteurs et des circonstances favorisant la mort subite: système nerveux, alcool, tabac, médication.

Le système nerveux joue un rôle important avec la notion d'un circuit psycho-neuro-cardio-vasculaire, ce qui sous-entend qu'une atteinte psychogène ou organique centrale puisse mener à des phénomènes d'excitation et d'inhibition myocardique, engendrant une instabilité léthale.[226]

L'incidence des morts subites est triplée chez l'alcoolique pour un âge équivalent et l'étude de Framingham montre que le taux de mort subite est de 1,7% chez les non-fumeurs contre 5,4% chez les fumeurs.

Le cisplatine induit d'importantes perturbations du métabolisme hydro-électrolytique dont l'effet peut être particulièrement délétère, avec risque de mort subite par troubles rythmiques, en association avec d'autres drogues telles que les anti-arythmiques de classe I, les digitaliques, les antidépresseurs tricycliques.

On voit donc que nos patients cumulent les risques de mort subite : statut cardio-vasculaire défavorable, tabac, alcool, auxquels se surajoutent les effets secondaires potentiels cardio-vasculaires des chimiothérapies : ischémie myocardique, trouble du rythme ou de la conduction, variations tensionnelles et modifications du métabolisme hydro-électrolytique.

Ces 11 complications cardio-vasculaires sont responsables d'une mortalité spécifique de **45%** et d'une mortalité globale de **14%**. Ce dernier chiffre est proche des données de la littérature : 2,2 à 13,3%.[146]

Nous ne rapportons pas dans notre série de cas d'ischémie aiguë des membres inférieurs. Le plus surprenant est qu'aucun cas ne soit décrit dans la littérature alors qu'en pratique, ces complications ne sont pas exceptionnelles. Notre pratique clinique nous a permis de constater qu'elles surviennent le plus souvent lors d'une chimiothérapie à base de 5-fluorouracile. Tandis que les manifestations ischémiques myocardiques secondaires au 5-fluorouracile peuvent régresser dès l'arrêt de la perfusion, les ischémies des membres inférieurs semblent évoluer pour leur propre compte. Elles nécessitent donc une prise en charge thérapeutique spécifique, avec certes un traitement médicamenteux, mais aussi souvent une prise en charge en chirurgie vasculaire.

Notre méthodologie permettait d'étudier les complications cardio-vasculaires aiguës, mais il faut savoir qu'il existe des complications à plus long terme. Celles-ci sont principalement décrites avec le cisplatine et nous ne ferons que les citer.

Ainsi, des études ont montré que l'hypertension artérielle pouvait atteindre, à 10 ans, 16 à 25% des patients traités par polychimiothérapie à base de cisplatine.[227,228]

Des anomalies de la fonction ventriculaire gauche sont rapportées à une fréquence de 30%.[227]

On note également des altérations du métabolisme lipidique, à une fréquence allant de 41%[229] à 82%[227], et concernant aussi bien le cholestérol total, le LDL-cholestérol que les triglycérides. La responsabilité directe de la chimiothérapie dans ces désordres métaboliques n'est pas établie.

Les complications cardio-vasculaires rapportées dans notre série sont fréquentes et graves. Il convient donc de ne pas mésestimer le statut cardio-vasculaire des patients afin de ne pas grever leur pronostic. En effet, ces complications sont certes dramatiques en situation métastatique mais le sont encore plus lorsqu'elles surviennent au cours d'un traitement à but curatif.

CONCLUSION

Les principaux facteurs de risque des tumeurs des voies aéro-digestives supérieures sont le tabac et l'alcool. Cette double intoxication confère également à ces patients un mauvais statut cardio-vasculaire responsable d'une co-morbidité importante. Tabac et alcool ont, en effet, une action directe sur l'appareil cardio-circulatoire et surtout potentialisent les autres facteurs de risque. Les patients multiplient donc ces facteurs de risque.

Il est nécessaire, au vu des données dont nous disposons, de réaliser un bilan cardio-vasculaire préthérapeutique afin d'apprécier au mieux l'état cardio-vasculaire des patients. Ce bilan a un quadruple intérêt.

- Il permet de diagnostiquer des pathologies jusque-là inconnues et d'adapter les mesures thérapeutiques spécifiques.
- Il s'intègre dans le bilan d'opérabilité et de résécabilité avant la prise en charge thérapeutique chirurgicale et permet de dépister les patients susceptibles de présenter des complications cardio-vasculaires post-opératoires et notamment thrombo-emboliques.
- Il sert de bilan de référence et participe au bilan anesthésique en cas de traitement par radiothérapie externe et curiethérapie. Ce bilan de référence est utile pour le dépistage et le suivi des complications à long terme de la radiothérapie, sur le plan cardio-vasculaire, telles les sténoses carotidiennes.
- Il s'intègre au bilan avant chimiothérapie et permet de dépister les contre-indications à l'emploi des médicaments cytotoxiques.

L'évaluation de ce statut cardio-vasculaire doit être la plus juste possible car ce statut influence directement les stratégies thérapeutiques.

En effet, dans 18% des cas, l'attitude thérapeutique pressentie initialement est modifiée soit en raison d'une contre-indication formelle à la chimiothérapie soit en raison d'une adaptation du protocole de chimiothérapie à l'état cardio-vasculaire.

Cette évaluation doit, au mieux, être réalisée par un cardiologue ayant l'expérience de la toxicité cardio-vasculaire des chimiothérapies et s'intègre pleinement à la prise en charge pluri-disciplinaire de ces patients.

Le bilan cardio-vasculaire est indispensable car malgré lui, les complications cardio-vasculaires aiguës des médicaments cytotoxiques sont fréquentes et surviennent dans 18% des cas. Que serait ce chiffre en l'absence d'évaluation préthérapeutique ? De plus, ces complications graves sont mortelles dans près de la moitié des cas.

Pour ces raisons, il est également indispensable de poursuivre la recherche de nouvelles molécules ou de nouvelles associations afin d'élargir l'arsenal thérapeutique et réduire les complications iatrogènes d'ordre cardio-vasculaire.

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

BIBLIOGRAPHIE

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

1. Bonnet J, Elias A: Athérosclérose et plaque d'athérome, Cardiologie-Angéiologie,11-605-A10, Encycl Méd Chir, 1997, pp 1-19

2. Emmerich J: Prévention secondaire de l'athérosclérose. Rev Prat 1999, 49:2124-9

3. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al: Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 1996, 27:1555-61

4. Kuo CC, Shor A, Campbell LA, et al: Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries. J Infect Dis 1993, 167:841-9

5. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, et al: Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. N Engl J Med 1996, 335:624-30

6. Morre SA, Stooker W, Lagrand WK, et al: Microorganisms in the aetiology of atherosclerosis. J Clin Pathol 2000, p 647-54

7. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, et al: The possible role of hepatitis A virus in the pathogenesis of atherosclerosis. J Infect Dis 2000, 182:1583-7

8. Schwartz SM, Murry CE: Proliferation and the monoclonal origins of atherosclerotic lesions. Annu Rev Med 1998, 49:437-60

9. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al: Factors of risk in the development of coronary heart disease : six-year follow-up experience. Ann Intern Med 55:33-50, 1961

10. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, et al: Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. Ann Intern Med 1971, 74:1-12

11. Cullen P, Schulte H, Assmann G: Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). Eur Heart J 1998, 19:1632-41

12. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999, 341:410-8

13. Stamler J, Stamler R, Neaton JD: Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. Arch Intern Med 1993, 153:598-615

14. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990, 335:765-74

15. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997, 157:2413-46

16. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, et al: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. Diabetes 1974, 23:105-11

17. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998, 339:229-34

18. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998, 352:837-53

19. Wilhelmsen L: Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. Am Heart J 1988, 115:242-9

20. Law MR, Morris JK, Wald NJ: Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. Bmj 1997, 315:973-80

21. Lakka TA, Venalainen JM, Rauramaa R, et al: Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1994, 330:1549-54

22. Krempf M, Farnier M: Obésité et risque cardiovasculaire. Ann Endocrinol (Paris) 2001, 62:S23-9

23. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988, 37:1595-607

24. Amouyel P: Apport de la génétique dans l'évaluation du risque cardiovasculaire. Arch Mal Coeur Vaiss 1998, 91 Suppl:13-8

25. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al: Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. Lancet 1986, 2:533-7

26. Ernst E, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med 1993, 118:956-63

27. MacCallum PK, Meade TW: Haemostatic function, arterial disease and the prevention of arterial thrombosis. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 1999, 12:577-99

28. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 1996, 144:537-47

29. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al: Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation 1998, 97:425-8

30. McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969, 56:111-28

31. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med 1991, 324:1149-55

32. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ, et al: Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. N Engl J Med 1985, 313:709-15

33. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, et al: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. Jama 1993, 270:2693-8

34. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Bmj 1998, 316:894-8

35. Peterson JC, Spence JD: Vitamins and progression of atherosclerosis in hyper-homocyst(e)inaemia. Lancet 1998, 351:263

36. Moser KM: Maladie thromboembolique. Harrison, 1997, 13è ed, pp1214-20

37. Humbert M, Parent F, Simonneau G: Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. Rev Prat 2002, 52:555-64

38. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al: The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996, 125:1-7

39. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS: Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med 1995, 155:1031-7

40. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al: The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992, 326:1240-5

41. van Beek EJ, Kuijer PM, Buller HR, et al: The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. Arch Intern Med 1997, 157:2593-8

42. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med 1988, 318:1162-73

43. Gillum RF: Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. Am Heart J 1987, 114:1262-4

44. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al: Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med 1992, 327:1128-33

45. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1995, 346:1582-8

46. Egeberg O: On the natural blood coagulation inhibitor system. Investigations of inhibitor factors based on antithrombin deficient blood. Thromb Diath Haemorrh 1965, 14:473-89

47. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest 1981, 68:1370-3

48. Comp PC, Esmon CT: Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. N Engl J Med 1984, 311:1525-8

49. Aiach M, Gandrille S, Emmerich J, et al: Molecular abnormalities responsible for thrombosis. Genetic aspects. Nouv Rev Fr Hematol 1992, 34:279-85

50. Dahlback B: Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thromboembolism. J Clin Invest 1994, 94:923-7

51. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996, 88:3698-703

52. Cumming AM, Keeney S, Salden A, et al: The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population. Br J Haematol 1997, 98:353-5

53. Brown K, Luddington R, Williamson D, et al: Risk of venous thromboembolism associated with a G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene. Br J Haematol 1997, 98:907-9

54. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al: The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta- synthase deficiency. Am J Hum Genet 1985, 37:1-31

55. Gerhard GT, Duell PB: Homocysteine and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1999, 10:417-28

56. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al: Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. Circulation 1997, 95:1777-82

57. Bonfils P, Chevallier J: Anatomie. ORL, Paris: Flammarion, 3, 1998, p19

58. Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, et al: Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. Laryngoscope 1989, 99:1267-73

59. Ménégoz F, Chérié-Challine L: Le cancer en France: incidence et mortalité, La documentation française. Paris, 1998

60. Menegoz F, Lesec HJ, Rame JP, et al: Les cancers de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx en France : incidence, mortalité et tendance (période 1975-1995). Bull Cancer 2002, 89:419-29

61. Berrino F, Gatta G: Variation in survival of patients with head and neck cancer in Europe by the site of origin of the tumours. EUROCARE Working Group. Eur J Cancer 1998, 34:2154-61

62. FNORS. La Santé observée dans les régions de France. Les observatoires régionaux de la santé, 2001, URL : http://www.fnors.org/Fnors/Ors/Travaux/So/704.pdf

63. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, et al: Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. Anticancer Res 1998, 18:4779-86

64. Hill C: Epidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures. Bull Cancer 2000, supp FMC 5:5-8

65. Andre K, Schraub S, Mercier M, et al: Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. Eur J Cancer B Oral Oncol 1995, 31B:301-9

66. La Vecchia C, Franceschi S, Bosetti C, et al: Time since stopping smoking and the risk of oral and pharyngeal cancers. J Natl Cancer Inst 1999, 91:726-8

67. Tuyns AJ: Alcool et cancer. Pathol Biol (Paris) 2001, 49:759-63

68. Brugere J, Guenel P, Leclerc A, et al: Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. Cancer 1986, 57:391-5

69. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, et al: Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). Int J Cancer 1988, 41:483-91

70. Leclerc A, Brugere J, Luce D, et al: Type of alcoholic beverage and cancer of the upper respiratory and digestive tract. Eur J Cancer Clin Oncol 1987, 23:529-34

71. Feinmesser R, Miyazaki I, Cheung R, et al: Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine-needle aspiration. N Engl J Med 1992, 326:17-21

72. Plaza G, Manzanal AI, Fogue L, et al: Association of Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma in Caucasian patients. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002, 111:210-6

73. Dardari R, Hinderer W, Lang D, et al: Antibody responses to recombinant Epstein-Barr virus antigens in nasopharyngeal carcinoma patients: complementary test of ZEBRA protein and early antigens p54 and p138. J Clin Microbiol 2001, 39:3164-70

74. Dardari R, Khyatti M, Benider A, et al: Antibodies to the Epstein-Barr virus transactivator protein (ZEBRA) as a valuable biomarker in young patients with nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer 2000, 86:71-5

75. Chen JY, Chen CJ, Liu MY, et al: Antibody to Epstein-Barr virus-specific DNase as a marker for field survey of patients with nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. J Med Virol 27:269-73, 1989

76. de-Vathaire F, Sancho-Garnier H, de-The H, et al: Prognostic value of EBV markers in the clinical management of nasopharyngeal carcinoma (NPC): a multicenter follow-up study. Int J Cancer 1988, 42:176-81

77. Gillison ML, Shah KV: Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. Curr Opin Oncol 2001, 13:183-8

78. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al: Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2000, 92:709-20

79. McKaig RG, Baric RS, Olshan AF: Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. Head Neck 1998, 20:250-65

80. Sugerman PB, Shillitoe EJ: The high risk human papillomaviruses and oral cancer: evidence for and against a causal relationship. Oral Dis 1997, 3:130-47

81. Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, et al: Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. Occup Environ Med 1998, 55:393-400

82. Browne K, Gee JB: Asbestos exposure and laryngeal cancer. Ann Occup Hyg 2000, 44:239-50

83. Muscat JE, Wynder EL: Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. Cancer 1992, 69:2244-51

84. Maier H, Tisch M, Enderle G, et al: Occupational exposure to paint, lacquer and solvents, and cancer risk in the area of the upper aero-digestive tract. Hno 1997, 45:905-8

85. Ward MH, Pan WH, Cheng YJ, et al: Dietary exposure to nitrite and nitrosamines and risk of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. Int J Cancer 2000, 86:603-9

86. Jeannel D, Hubert A, de Vathaire F, et al: Diet, living conditions and nasopharyngeal carcinoma in Tunisia--a case- control study. Int J Cancer 1990, 46:421-5

87. Cattaruzza MS, Maisonneuve P, Boyle P: Epidemiology of laryngeal cancer. Eur J Cancer B Oral Oncol 1996, 32B:293-305

88. Graham S, Dayal H, Rohrer T, et al: Dentition, diet, tobacco, and alcohol in the epidemiology of oral cancer. J Natl Cancer Inst 1977, 59:1611-8

89. Weaver A, Fleming SM, Smith DB: Mouthwash and oral cancer: carcinogen or coincidence? J Oral Surg 1979, 37:250-3

90. Peiffert D, Mallet F: Curiethérapie des cancers des voies aéro-digestives supérieures, 2001, Cd-rom.

91. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al: Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1992, 10:1245-51

92. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. N Engl J Med 1991, 324:1685-90

93. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al: Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 1996, 88:890-9

94. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous- cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 2000, 355:949-55

95. Bernier J, Van Glabbeke M, Domenge C, et al: Results of EORTC phase III trial 22931, postoperatively, radiotherapy (RT) to concurrent chemo-radiotherapy (RT-CT) with high dose cisplatin in locally advanced head and neck carcinomas, European Cancer Conference. Lisbon, Portugal, 2001, abstract 989

96. Cooper J, Pajak T, Forastiere AA, et al: Postoperative concurrent radiochemotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: initial report of RTOG 9501/intergroup phase III trial, Thirty-Eighth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. Orlando, Florida, 2002, p 226a, abstract 903

97. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al: Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. J Natl Cancer Inst 1999, 91:2081-6

98. Stefenelli T, Kuzmits R, Ulrich W, et al: Acute vascular toxicity after combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for testicular cancer. Eur Heart J 1988, 9:552-6

99. Doll D, List A, Greco F, et al: Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. Ann Intern Med 1986, 105(1):48-51

100. Icli F, Karaoguz H, Dincol D, et al: Severe vascular toxicity associated with cisplatin-based chemotherapy. Cancer 1993, 72:587-93

101. Berliner S, Rahima M, Sidi Y, et al: Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy. Cancer Invest 1990, 8:583-6

102. Tomirotti M, Riundi R, Pulici S, et al: Ischemic cardiopathy from cis-diamminedichloroplatinum (CDDP). Tumori 1984, 70:235-6

103. Nichols CR, Roth BJ, Williams SD, et al: No evidence of acute cardiovascular complications of chemotherapy for testicular cancer: an analysis of the Testicular Cancer Intergroup Study. J Clin Oncol 1992, 10:760-5

104. Roth BJ, Greist A, Kubilis PS, et al: Cisplatin-based combination chemotherapy for disseminated germ cell tumors: long-term follow-up. J Clin Oncol 1988, 6:1239-47

105. Samuels BL, Vogelzang NJ, Kennedy BJ: Severe vascular toxicity associated with vinblastine, bleomycin, and cisplatin chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 1987, 19:253-6

106. Bodensteiner DC: Fatal coronary artery fibrosis after treatment with bleomycin, vinblastine, and cis-platinum. South Med J 1981, 74:898-9

107. Petrella V, Alciato P, Cantone PA, et al: High-frequency atrial arrhythmia induced by a cisplatin-etoposide combination. Minerva Med 1989, 80:305-7

108. Fassio T, Canobbio L, Gasparini G, et al: Paroxysmal supraventricular tachycardia during treatment with cisplatin and etoposide combination. Oncology 1986, 43:219-20

109. Canobbio L, Fassio T, Gasparini G, et al: Cardiac arrhythmia: possible complication from treatment with cisplatin. Tumori 1986, 72:201-4

110. Hashimi LA, Khalyl MF, Salem PA: Supraventricular tachycardia. A probable complication of platinum treatment. Oncology 1984, 41:174-5

111. Tassinari D, Sartori S, Drudi G, et al: Cardiac arrhythmias after cisplatin infusion: three case reports and a review of the literature. Ann Oncol 1997, 8:1263-7

112. Menard O, Martinet Y, Lamy P: Cisplatin-induced atrial fibrillation. J Clin Oncol 1991, 9:192-3

113. Talley RW, O'Bryan RM, Gutterman JU, et al: Clinical evaluation of toxic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875)--phase I clinical study. Cancer Chemother Rep 1973, 57:465-71

114. Tasaka T, Fujita J, Futami H, et al: A case of second-degree atrioventricular block caused by high dose cisplatin treatment. Gan To Kagaku Ryoho 1991, 18:1047-50

115. Kukla LJ, McGuire WP, Lad T, et al: Acute vascular episodes associated with therapy for carcinomas of the upper aerodigestive tract with bleomycin, vincristine, and cisplatin. Cancer Treat Rep 1982, 66:369-70

116. Cohen RJ, Cuneo RA, Cruciger MP, et al: Transient left homonymous hemianopsia and encephalopathy following treatment of testicular carcinoma with cisplatinum, vinblastine, and bleomycin. J Clin Oncol 1983, 1:392-3

117. Berman IJ, Mann MP: Seizures and transient cortical blindness associated with cis-platinum (II) diamminedichloride (PDD) therapy in a thirty-year-old man. Cancer 1980, 45:764-6

118. Mortimer JE, Crowley J, Eyre H, et al: A phase II randomized study comparing sequential and combined intraarterial cisplatin and radiation therapy in primary brain tumors. A Southwest Oncology Group study. Cancer 1992, 69:1220-3

119. Harrell RM, Sibley R, Vogelzang NJ: Renal vascular lesions after chemotherapy with vinblastine, bleomycin, and cisplatin. Am J Med 1982, 73:429-33

120. Kletzel M, Jaffe N: Systemic hypertension: complication of intra-arterial cis-diammine dichloroplatinum (II) infusion. Cancer 1981, 47:245-7

121. Weijl NI, Rutten MF, Zwinderman AH, et al: Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. J Clin Oncol 2000, 18:2169-78

122. Cantwell BM, Mannix KA, Roberts JT, et al: Thromboembolic events during combination chemotherapy for germ cell- malignancy. Lancet 1988, 2:1086-7

123. Illarramendi JJ, Gallego J: Cisplatin-based chemotherapy and acute cerebrovascular events. Lancet 1991, 338:705

124. Lazo JS: Endothelial injury caused by antineoplastic agents. Biochem Pharmacol 1986, 35:1919-23

125. Licciardello JT, Moake JL, Rudy CK, et al: Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemotherapy. Oncology 1985, 42:296-300

126. Yen T, Walsh JD, Pejler G, et al: Cisplatin-induced platelet activation requires mononuclear cells: role of GMP-140 and modulation of procoagulant activity. Br J Haematol 1993, 83:259-69

127. Vogelzang NJ, Torkelson JL, Kennedy BJ: Hypomagnesemia, renal dysfunction, and Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. Cancer 1985, 56:2765-70

128. Schilsky RL, Barlock A, Ozols RF: Persistent hypomagnesemia following cisplatin chemotherapy for testicular cancer. Cancer Treat Rep 1982, 66:1767-9

129. Schilsky RL, Anderson T: Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. Ann Intern Med 1979, 90:929-31

130. Turlapaty PD, Altura BM: Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. Science 1980, 208:198-200

131. Altura BM, Altura BT, Gebrewold A, et al: Magnesium deficiency and hypertension: correlation between magnesium- deficient diets and microcirculatory changes in situ. Science 1984, 223:1315-7

132. Altura BM, Altura BT: Magnesium, electrolyte transport and coronary vascular tone. Drugs 1984, 28 Suppl 1:120-42

133. Iseri LT: Role of magnesium in cardiac tachyarrhythmias. Am J Cardiol 1990, 65:47-50

134. Gaveau T, Banzet P, Marneffe H, et al: Troubles cardio-vasculaires au cours d'infusions d'antimitotiques à fortes doses. Trente observations cliniques. Anesth Analg (Paris) 1969, 26:311-27

135. Rezkalla S, Kloner RA, Ensley J, et al: Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: a prospective study. J Clin Oncol, 1989, 7:509-14

136. Prunier F, Monsegu J, Coutant G, et al: Angioplastie coronaire en urgence au décours d'une cure de 5-fluoro-uracile. Rev Med Interne 2000, 21:439-44

137. Weng MC, Wang WB, Chao TY: Cardiotoxicity related to 5-fluorouracil chemotherapy: a report of two cases. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei) 1995, 55:266-9

138. Antonelli D, Beker B, Barzilay J: Early cardiotoxicity of 5-fluorouracil. G Ital Cardiol 1981, 11:1758-61

139. Aziz SA, Tramboo NA, Mohi-ud-Din K, et al: Supraventricular arrhythmia: a complication of 5-fluorouracil therapy. Clin Oncol 1998, 10:377-8

140. Clavel M, Simeone P, Grivet B: Toxicité cardiaque du 5-fluorouracile. Revue de la littérature, cinq nouveaux cas. Presse Med 1988, 17:1675-8

141. Jakubowski AA, Kemeny N: Hypotension as a manifestation of cardiotoxicity in three patients receiving cisplatin and 5-fluorouracil. Cancer 1988, 62:266-9

142. Kuropkat C, Griem K, Clark J, et al: Severe cardiotoxicity during 5-fluorouracil chemotherapy: a case and literature report. Am J Clin Oncol 1999, 22:466-70

143. Eskilsson J, Albertsson M, Mercke C: Adverse cardiac effects during induction chemotherapy treatment with cis-platin and 5-fluorouracil. Radiother Oncol 1988, 13:41-6

144. Labianca R, Beretta G, Clerici M, et al: Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. Tumori 1982, 68:505-10

145. Gamelin E, Gamelin L, Larra F, et al: Toxicité cardiaque aiguë du 5-fluorouracile : corrélation pharmacocinétique. Bull Cancer 1991, 78:1147-53

146. Becker K, Erckenbrecht JF, Haussinger D, et al: Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. Drugs 1999, 57:475-84

147. Anand AJ: Fluorouracil cardiotoxicity. Ann Pharmacother 1994, 28:374-8

148. Schober C, Papageorgiou E, Harstrick A, et al: Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in combination with folinic acid in patients with gastrointestinal cancer. Cancer 1993, 72:2242-7

149. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, et al: Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. Pharmacotherapy 1997, 17:729-36

150. Akhtar SS, Salim KP, Bano ZA: Symptomatic cardiotoxicity with high-dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study. Oncology 1993, 50:441-4

151. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, et al: Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5- fluorouracil. Ann Oncol 2002, 13:797-801

152. Thyss A, Milano G, Schneider M, et al: Circulating drug levels in patients presenting cardiotoxicity to 5-FU. Eur J Cancer Clin Oncol 1988, 24:1675-6

153. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, et al: Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5- fluorouracil administration for malignancy - a survey of 427 patients. Med Sci Monit 2002, 8:51-7

154. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, et al: Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. J Clin Oncol 1992, 10:1795-801

155. de Forni M, Bugat R, Sorbette F, et al: Cardiotoxicité du 5-fluorouracile perfusion intraveineuse continue: étude clinique, prévention, physiopathologie. A propos d'une série de 13 cas. Bull Cancer 1990, 77:429-38

156. Robben NC, Pippas AW, Moore JO: The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy. Cancer 1993, 71:493-509

157. Orditura M, De Vita F, Sarubbi B, et al: Analysis of recovery time indexes in 5-fluorouracil-treated cancer patients. Oncol Rep 1998, 5:645-7

158. Balloni L, Porta C, Rossi S, et al: Left ventricular function in colon cancer patients receiving adjuvant fluoro-folate chemotherapy: an echocardiographic study. Oncol Rep 2000, 7:887-90

159. Grandi AM, Pinotti G, Morandi E, et al: Noninvasive evaluation of cardiotoxicity of 5-fluorouracil and low doses of folinic acid: a one-year follow-up study. Ann Oncol 1997, 8:705-8

160. Allerton R: Acute mesenteric ischaemia associated with 5-FU, cisplatin and vincristine chemotherapy. Clin Oncol 1996, 8:116-7

161. Okamoto T, Noguchi Y, Yoshikawa T, et al: Chemotherapy-induced thrombotic occlusion of mesenteric arteries--case report and review of the literature. Gan To Kagaku Ryoho 1994, 21:1279-82

162. Brestescher C, Pautier P, Farge D: Chimiothérapie et cardiotoxicité. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 1995, 44:443-7

163. Escudier B, Alexandre JB, Leclercq B, et al: Cardiotoxicité du 5 fluorouracile. Caractéristiques, mécanisme, conduite pratique. Presse Med 1986, 15:1819-21

164. Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, et al: In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5- fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. Cancer Res 1993, 53:3028-33

165. Porta C, Moroni M, Ferrari S, et al: Endothelin-1 and 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. Neoplasma 1998, 45:81-2

166. Mizuno Y, Hokamura Y, Kimura T, et al: A case of 5-fluorouracil cardiotoxicity simulating acute myocardial infarction. Jpn Circ J 1995, 59:303-7

167. Cwikiel M, Eskilsson J, Wieslander JB, et al: The appearance of endothelium in small arteries after treatment with 5- fluorouracil. An electron microscopic study of late effects in rabbits. Scanning Microsc 1996, 10:805-18

168. Kinhult S, Albertsson M, Eskilsson J, et al: Antithrombotic treatment in protection against thrombogenic effects of 5-fluorouracil on vascular endothelium: a scanning microscopy evaluation. Scanning 2001, 23:1-8

169. Cwikiel M, Persson SU, Larsson H, et al: Changes of blood viscosity in patients treated with 5-fluorouracil--a link to cardiotoxicity? Acta Oncol 1995, 34:83-5

170. Kumar S, Gupta RK, Samal N: 5-fluorouracil induced cardiotoxicity in albino rats. Mater Med Pol 1995, 27:63-6

171. Lieutaud T, Brain E, Golgran-Toledano D, et al: 5-Fluorouracil cardiotoxicity: a unique mechanism for ischaemic cardiopathy and cardiac failure? Eur J Cancer 1996, 32A:368-9

172. Stevenson DL, Mikhailidis DP, Gillett DS: Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. Lancet 1977, 2:406-7

173. Leone B, Rabinovich M, Ferrari CR, et al: Cardiotoxicity as a result of 5-fluorouracil therapy. Tumori 1985, 71:55-7

174. Bocognano A, Dumesnil S, Frérot L, et al: Santé, soins et protection sociale en 1998. Enquête sur la santé et la protection sociale, Credes, 1999

175. Thadhani R, Camargo CA, Jr, Stampfer MJ, et al: Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. Arch Intern Med 2002, 162:569-74

176. Nakanishi N, Makino K, Nishina K, et al: Relationship of light to moderate alcohol consumption and risk of hypertension in Japanese male office workers. Alcohol Clin Exp Res 2002, 26:988-94

177. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, et al: Alcohol consumption and the incidence of hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension 2001, 37:1242-50

178. Cushman WC: Alcohol consumption and hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2001, 3:166-70

179. Westman EC: Does smokeless tobacco cause hypertension? South Med J 1995, 88:716-20

180. Pipe A: Tobacco addiction and hypertension. J Hum Hypertens 1996, Suppl 2:S13-6

181. Reisin E: Nonpharmacologic approaches to hypertension. Weight, sodium, alcohol, exercise, and tobacco considerations. Med Clin North Am 1997, 81:1289-303

182. Abiaka C, Al-Awadi F, Al-Sayer H, et al: Serum antioxidant and cholesterol levels in patients with different types of cancer. J Clin Lab Anal 2001, 15:324-30

183. Simo Camps E, Orti Llaveria A, Sena Ferrer F, et al: Blood cholesterol in patients with cancer. An Med Interna 1998, 15:363-6

184. Siemianowicz K, Gminski J, Stajszczyk M, et al: Serum total cholesterol and triglycerides levels in patients with lung cancer. Int J Mol Med 2000, 5:201-5

185. Siemianowicz K, Gminski J, Stajszczyk M, et al: Serum LDL cholesterol concentration and lipoprotein electrophoresis pattern in patients with small cell lung cancer. Int J Mol Med 2000, 5:55-7

186. Siemianowicz K, Gminski J, Stajszczyk M, et al: Serum HDL cholesterol concentration in patients with squamous cell and small cell lung cancer. Int J Mol Med 2000, 6:307-11

187. Lamisse F, Schellenberg F, Bouyou E, et al: Plasma lipids and alcohol consumption in alcoholic men: effect of withdrawal. Alcohol 1994, 29:25-30

188. Wideroff L, Gridley G, Mellemkjaer L, et al: Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. J Natl Cancer Inst 1997, 89:1360-5

189. Ogawa A, Kanda T, Sugihara S, et al: Risk factors for myocardial infarction in cancer patients. J Med 1995, 26:221-33

190. Maclure M: Demonstration of deductive meta-analysis: ethanol intake and risk of myocardial infarction. Epidemiol Rev 1993, 15:328-51

191. Cambou JP: Epidémiologie de l'athérosclérose: risques et paradoxes. Rev Prat 1999, 49:2094-9

192. Altura BM, Zou LY, Altura BT, et al: Beneficial vs. detrimental actions of ethanol on heart and coronary vascular muscle: roles of Mg2+ and Ca2+. Alcohol 1996, 13:499-513

193. Altura BM, Altura BT: Alcohol, the cerebral circulation and strokes. Alcohol 1984, 1:325-31

194. Maurel A, Apovo M, Beuzard Y, et al: Influence du tabagisme sur la rhéologie sanguine. J Mal Vasc 1997, 22:239-43

195. Krupski WC: The peripheral vascular consequences of smoking. Ann Vasc Surg 1991, 5:291-304

196. Teiger E, Castaigne A: Description et mécanismes de l' ischémie d'origine athéroscléreuse. Rev Prat 1999, 49:2110-6

197. Singh B, Bhaya M, Zimbler M, et al: Impact of comorbidity on outcome of young patients with head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck 1998, 20:1-7

198. Spires JR, Byers RM, Sanchez ED: Pulmonary thromboembolism after head and neck surgery. South Med J 1989, 82:1111-5

199. Friedlander AH, Eichstaedt RM, Friedlander IK, et al: Detection of radiation-induced, accelerated atherosclerosis in patients with osteoradionecrosis by panoramic radiography. J Oral Maxillofac Surg 1998, 56:455-9

200. Freymiller EG, Sung EC, Friedlander AH: Detection of radiation-induced cervical atheromas by panoramic radiography. Oral Oncol 2000, 36:175-9

201. Schultz-Hector S, Kallfass E, Sund M: Radiation sequelae in the large arteries. A review of clinical and experimental data. Strahlenther Onkol 1995, 171:427-36

202. Francfort JW, Gallagher JF, Penman E, et al: Surgery for radiation-induced symptomatic carotid atherosclerosis. Ann Vasc Surg 1989, 3:14-9

203. Westhofen M: Differential diagnosis of vascular-induced diseases of the neck using Doppler and B-mode sonography. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) 1987, 66:529-33

204. Khattab J, Urba SG: Chemotherapy in head and neck cancer. Overview of newer agents. Hematol Oncol Clin North Am 1999, 13:753-68

205. Dreyfuss AI, Clark JR, Norris CM, et al: Docetaxel: an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1996, 14:1672-8

206. Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, et al: Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2002, 20:1593-9

207. Schoffski P, Catimel G, Planting AS, et al: Docetaxel and cisplatin: an active regimen in patients with locally advanced, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Results of a phase II study of the EORTC Early Clinical Studies Group. Ann Oncol 1999, 10:119-22

208. Basaran M, Bavbek SE, Gullu I, et al: A phase II study of paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck cancer. J Chemother 2002, 14:207-13

209. Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E, et al: Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. J Clin Oncol 2001, 19:1088-95

210. Fountzilas G, Athanassiades A, Kalogera-Fountzila A, et al: Paclitaxel in combination with carboplatin or gemcitabine for the treatment of advanced head and neck cancer. Semin Oncol 1997, 24:S19-28-32

211. Dunphy F, Boyd J, Dunleavy T: Paclitaxel and carboplatin in head and neck cancer. Semin Oncol 1997, 24:S19-25-27

212. Fountzilas G, Stathopoulos G, Nicolaides C, et al: Paclitaxel and gemcitabine in advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer: a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 1999, 10:475-8

213. Doll DC, Yarbro JW: Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. Semin Oncol 1992, 19:580-96

214. Kleiman NS, Lehane DE, Geyer CE, Jr, et al: Prinzmetal's angina during 5-fluorouracil chemotherapy. Am J Med 1987, 82:566-8

215. Oleksowicz L, Bruckner HW: Prophylaxis of 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm with calcium channel blockers. Am J Med 1988, 85:750-1

216. Thyss A, Falewee MN, Leborgne L, et al: Cardiotoxicité du 5-fluorouracile. Spasme ou toxicité myocardique directe ? Bull Cancer 1987, 74:381-5

217. Patel B, Kloner RA, Ensley J, et al: 5-Fluorouracil cardiotoxicity: left ventricular dysfunction and effect of coronary vasodilators. Am J Med Sci 1987, 294:238-43

218. Cheriparambil KM, Vasireddy H, Kuruvilla A, et al: Acute reversible cardiomyopathy and thromboembolism after cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy--a case report. Angiology 2000, 51:873-8

219. Carmel R, James SJ: Alcohol abuse: an important cause of severe hyperhomocysteinemia. Nutr Rev 2002, 60:215-21

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

220. Loire R: La mort subite cardio-vasculaire. Ann Pathol 1999, 19:203-11

221. Gradishar W, Vokes E, Schilsky R, et al: Vascular events in patients receiving high-dose infusional 5- fluorouracil-based chemotherapy: the University of Chicago experience. Med Pediatr Oncol 1991, 19:8-15

222. Taylor SG, Murthy AK, Griem KL, et al: Concomitant cisplatin/5-FU infusion and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 8-year analysis of results. Head Neck 1997, 19:684-91

223. Pfister DG, Bajorin D, Motzer R, et al: Cisplatin, fluorouracil, and leucovorin. Increased toxicity without improved response in squamous cell head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994, 120:89-95

224. Vokes EE, Schilsky RL, Weichselbaum RR, et al: Induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil, and high-dose leucovorin for locally advanced head and neck cancer: a clinical and pharmacologic analysis. J Clin Oncol 1990, 8:241-7

225. El-Attar AF, Skeel RT, Howard JM: Pseudomyxoma peritonei: Sudden cardiac death complicating post operative intraperitoneal treatment with 5-fluorouracil. Dig Surg 1999, 16:80-2

226. Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC: Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. Arch Neurol 1990, 47:513-9

227. Strumberg D, Brugge S, Korn MW, et al: Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. Ann Oncol 2002, 13:229-36

228. Stoter G, Koopman A, Vendrik CP, et al: Ten-year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. J Clin Oncol 1989, 7:1099-104

229. Raghavan D, Cox K, Childs A, et al: Hypercholesterolemia after chemotherapy for testis cancer. J Clin Oncol 1992, 10:1386-9

230. oncolor. 2002. URL: http://www.oncolor.org/referentiels/localisation.htm

ANNEXES

Annexe 1 : cancers de la lèvre et de la cavité buccale

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

1.1 Classification TNM

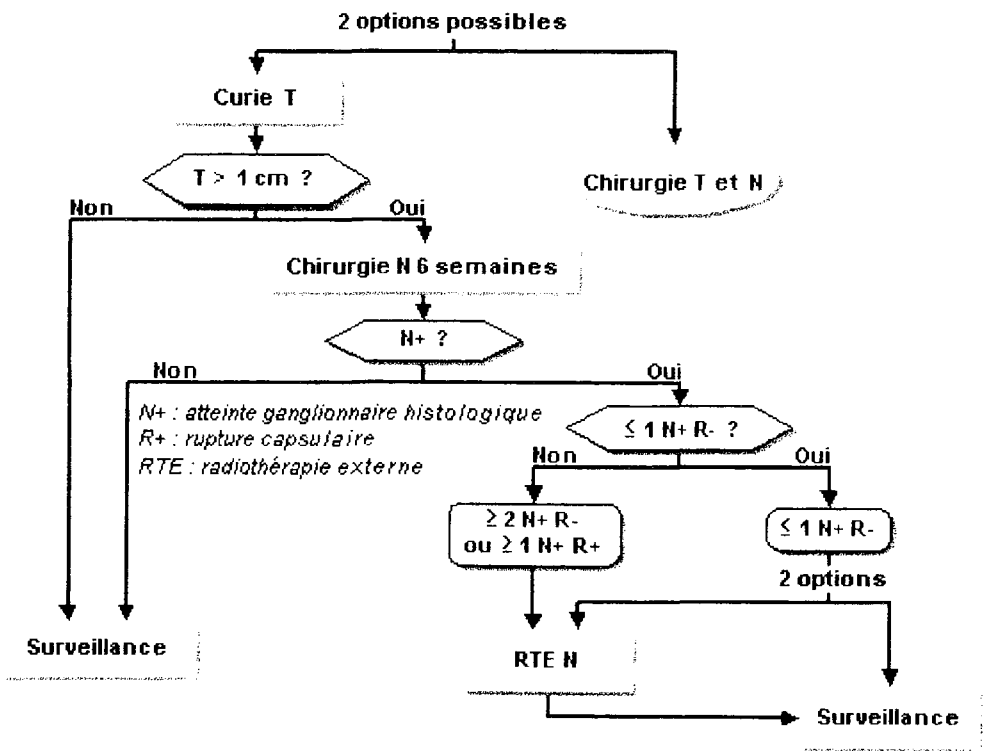
T1 : T≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2 : 2 cm ≤ T ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T3 : T ≥ 4 cm dans sa plus grande dimension
T4 : -lèvres : tumeur étendue aux structures adjacentes : corticale osseuse, plancher buccal, nerf dentaire, revêtement cutané de la face
-cavité buccale : tumeur envahissant les structures adjacentes : corticale osseuse, muscles profonds de la langue, sinus maxillaire, peau

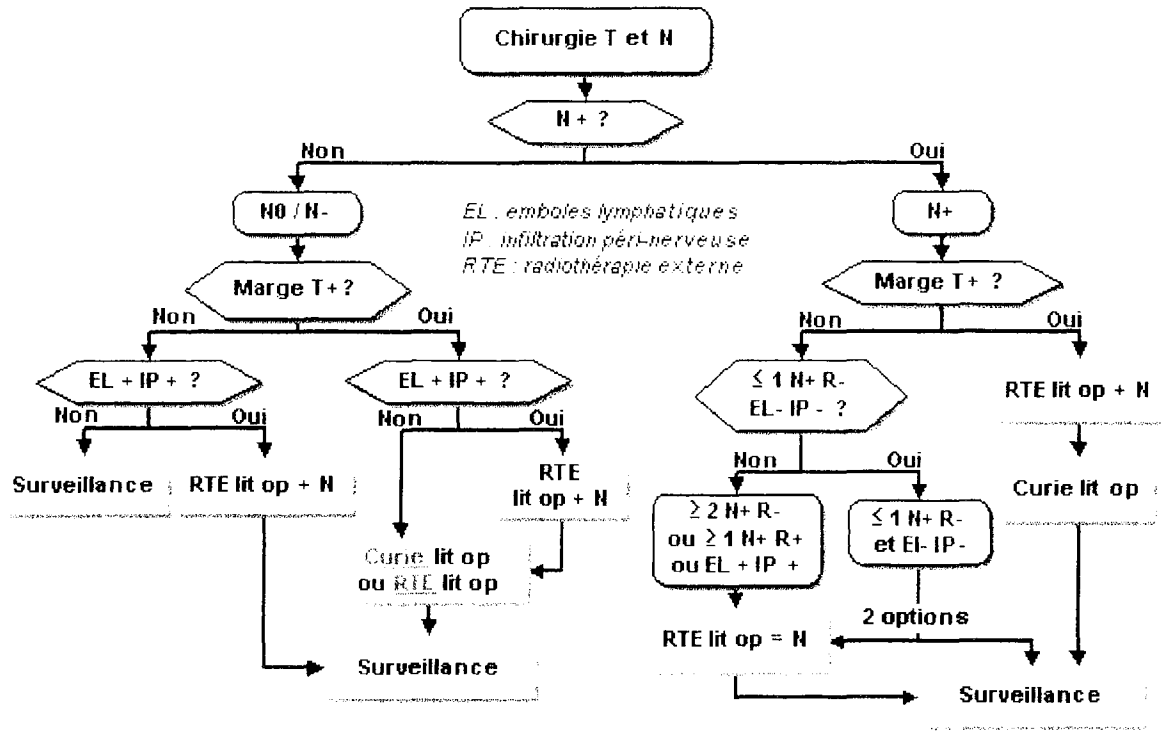
N0 : pas d'adénopathie métastatique régionale
N1 : adénopathie métastatique unique unilatérale, ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
N2a : adénopathie métastatique unique unilatérale, > 3 cm et ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension
N2b : adénopathies métastatiques multiples homolatérales, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension
N2c : adénopathies métastatiques bilatérales ou controlatérales, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension
N3 : adénopathie métastatique > 6 cm dans sa plus grande dimension

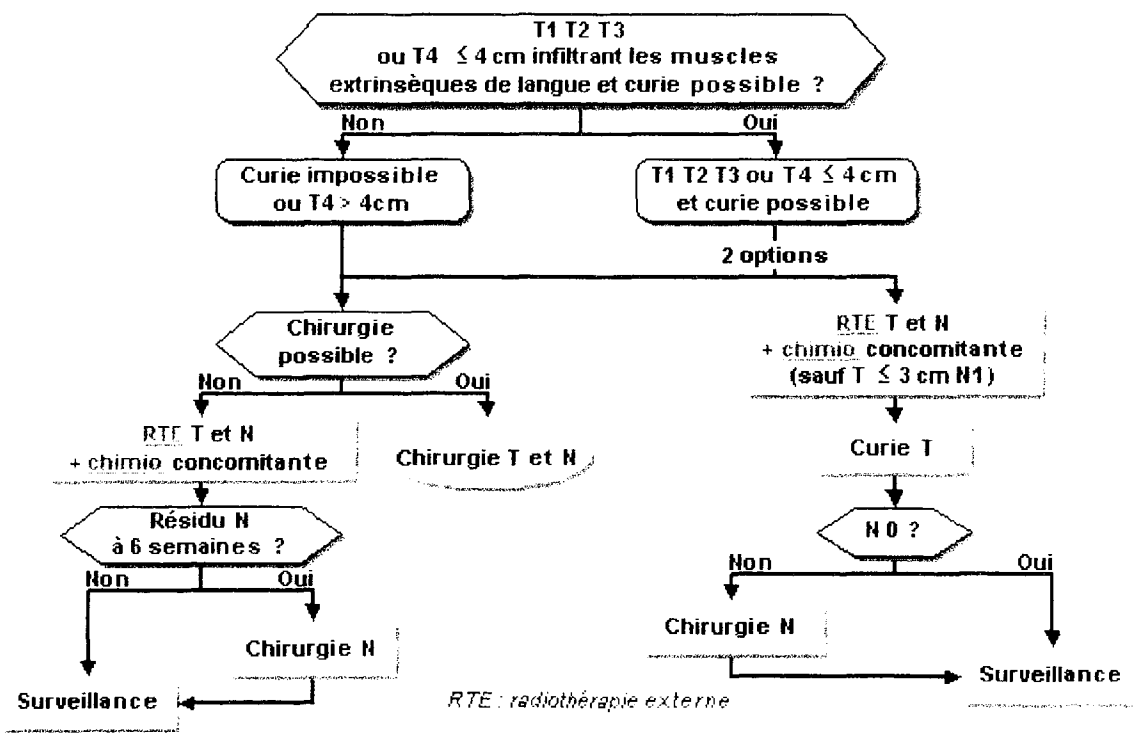
M0 : pas de métastase à distance
M1 : métastase à distance

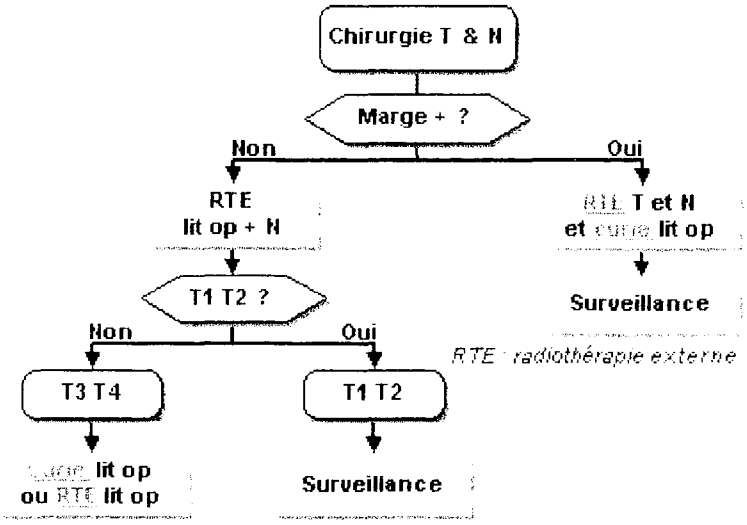
1.2 Attitudes thérapeutiques[230]

T1 T2 N0




Chirurgie T et N
N + ?
Non
Oui
N0 / N-
N+
EL : emboles lymphatiques
IP : infiltration péri-nerveuse
RTE : radiothérapie externe
Marge T+ ?
Non
Oui
EL + IP + ?
Non
Oui
Surveillance
RTE lit op + N
EL + IP + ?
Non
Oui
RTE lit op + N
Curie lit op ou RTE lit op
Surveillance
Marge T+ ?
Non
Oui
≤ 1 N+ R- EL- IP - ?
Non
Oui
≥ 2 N+ R- ou ≥ 1 N+ R+ ou EL + IP +
≤ 1 N+ R- et EL- IP -
2 options
RTE lit op = N
Surveillance
RTE lit op + N
Curie lit op
Surveillance


T1 T2 T3 ou T4 ≤ 4 cm infiltrant les muscles extrinsèques de langue et curie possible ?
Non
Oui
Curie impossible ou T4 > 4cm
T1 T2 T3 ou T4 ≤ 4 cm et curie possible
2 options
Chirurgie possible ?
Non
Oui
RTE T et N + chimio concomitante
Chirurgie T et N
Résidu N à 6 semaines ?
Non
Oui
Surveillance
Chirurgie N
RTE T et N + chimio concomitante (sauf T ≤ 3 cm N1)
Curie T
N 0 ?
Non
Oui
Chirurgie N
Surveillance
RTE : radiothérapie externe


Chirurgie T & N
Marge + ?
Non
Oui
RTE
lit op + N
T1 T2 ?
Surveillance
Non
Oui
RTE : radiothérapie externe
T3 T4
T1 T2
lit op
ou RTE lit op
Surveillance

Annexe 2 : cancers de l'oropharynx

1.1 Classification TNM

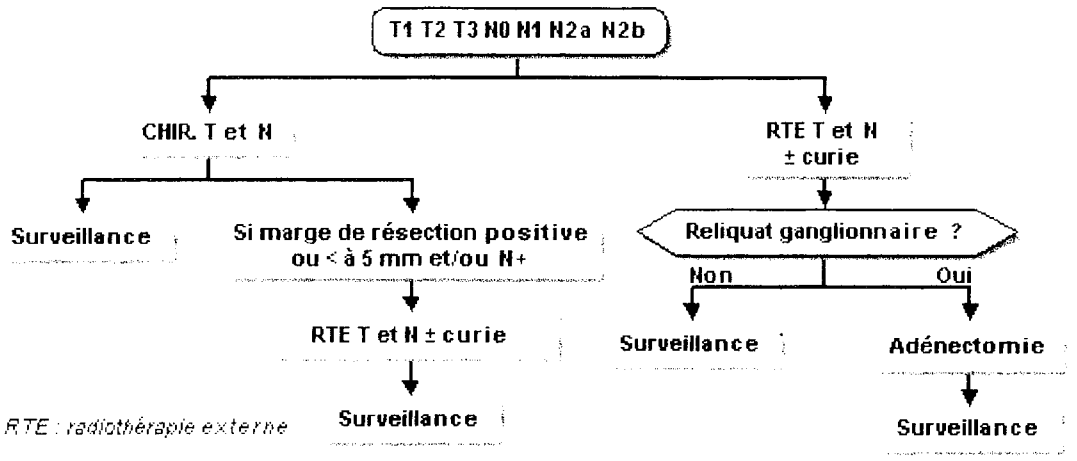
T1 : T≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2 : 2 cm ≤ T ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T3 : T > 4 cm dans sa plus grande dimension
T4 : tumeur envahissant les structures de voisinage : muscles ptérygoïdiens, maxillaire, voûte palatine, muscles profonds de la langue, larynx

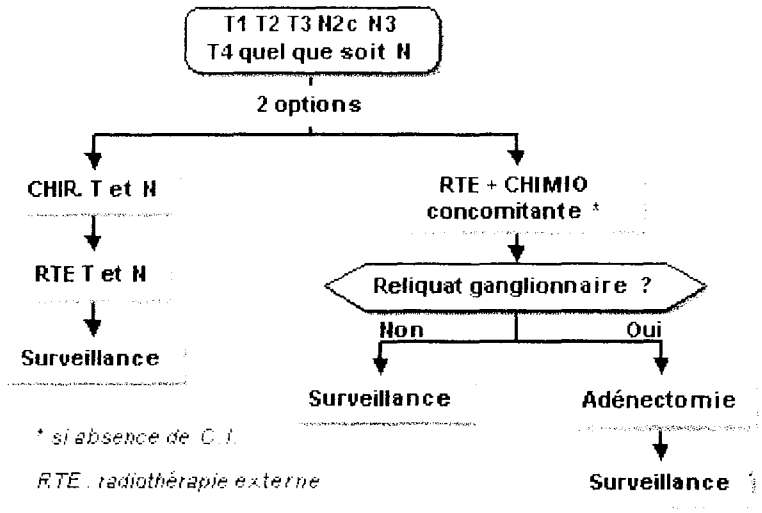
N0 : pas d'adénopathie métastatique régionale
N1 : adénopathie métastatique unique unilatérale, ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
N2a : adénopathie métastatique unique unilatérale, > 3 cm et ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension
N2b : adénopathies métastatiques multiples homolatérales, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension
N2c : adénopathies métastatiques bilatérales ou controlatérales, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension
N3 : adénopathie métastatique > 6 cm dans sa plus grande dimension

M0 : pas de métastase à distance
M1 : métastase à distance

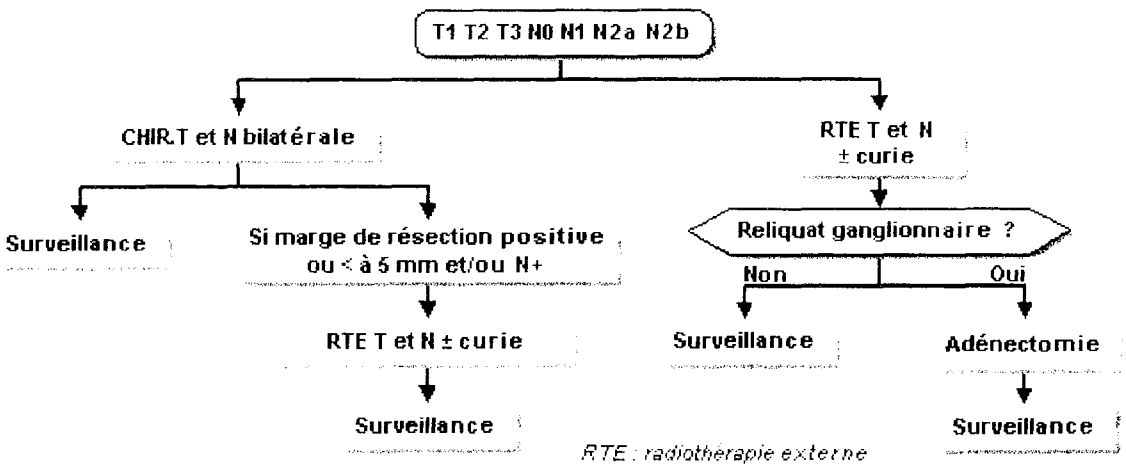
1.2 Attitudes thérapeutiques[230]

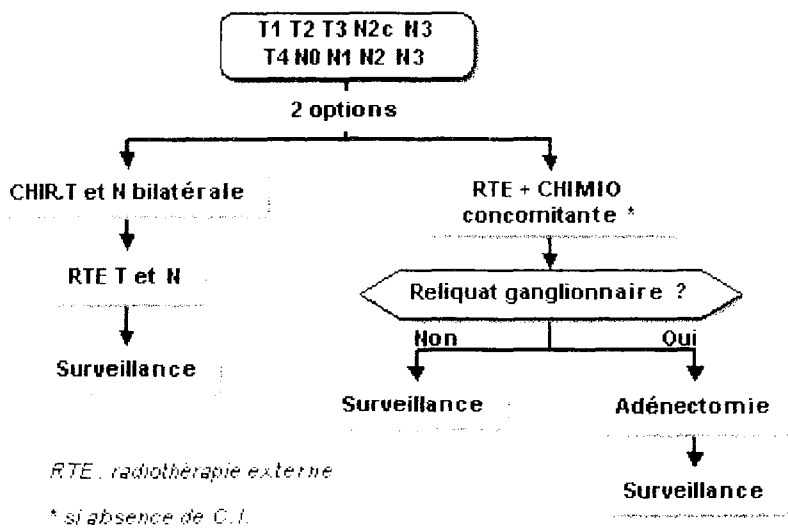
AMYGDALE



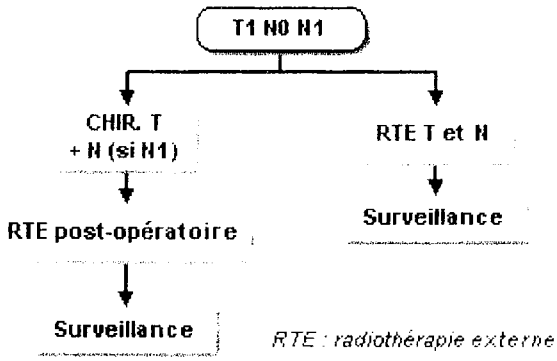


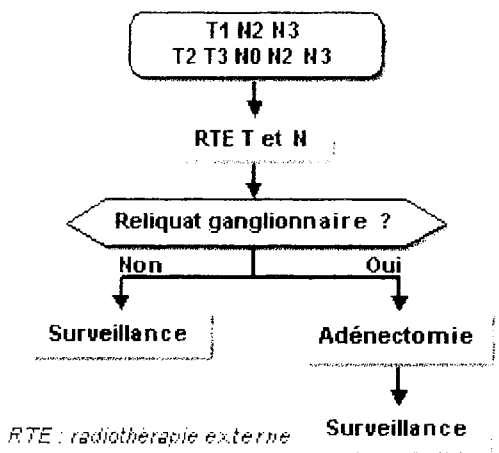
BASE DE LANGUE- VALLECULE

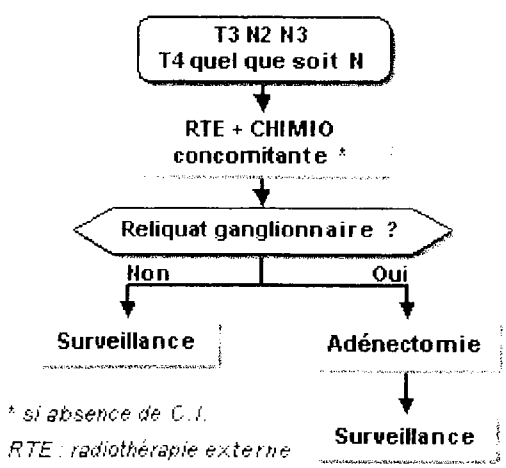




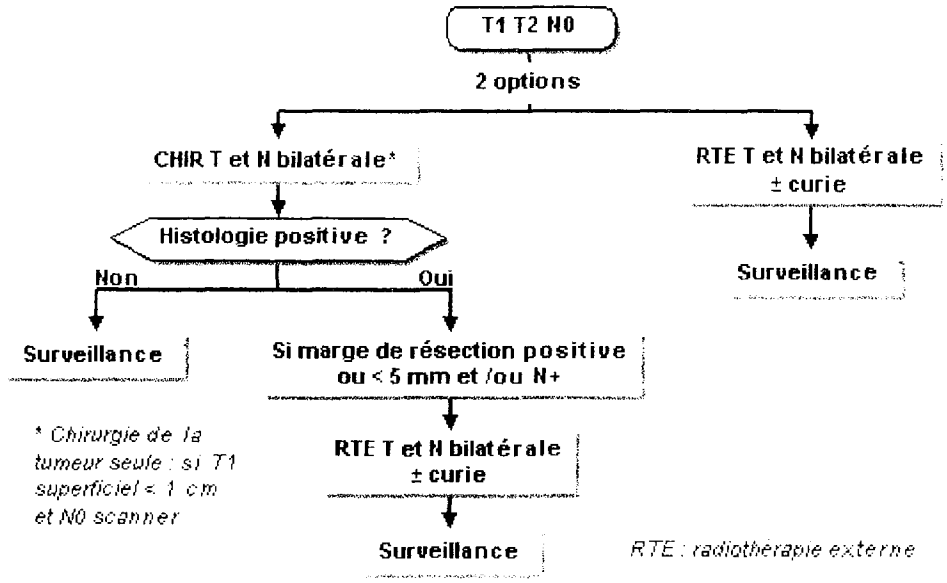
PAROI POSTERIEURE OROPHARYNX

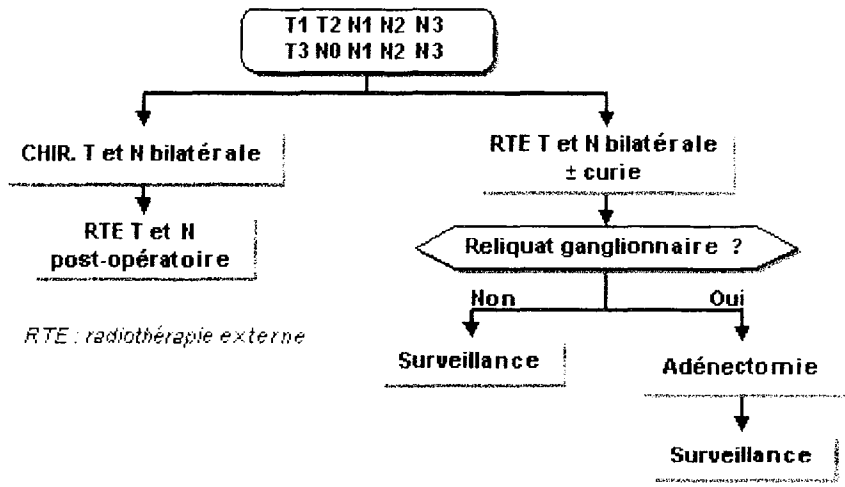


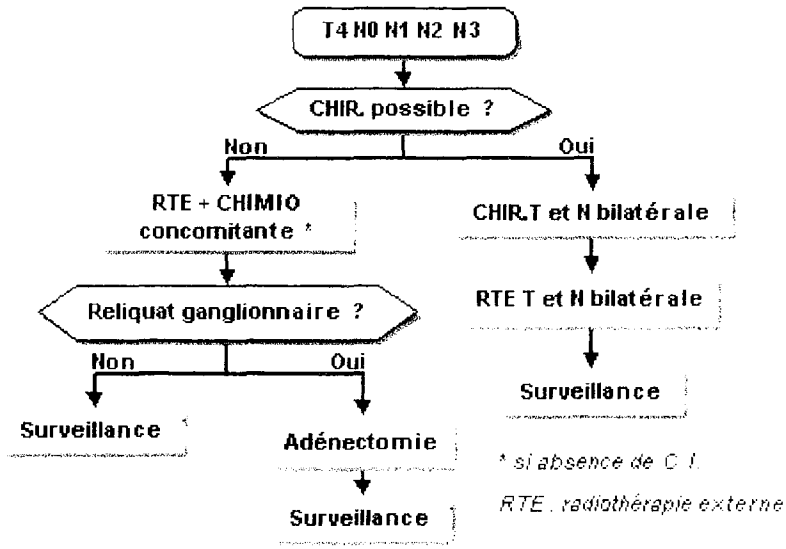




VOILE DU PALAIS






T4 N0 N1 N2 N3
CHIR. possible ?
Non
Oui
RTE + CHIMIO concomitante *
CHIR.T et N bilatérale
Reliquat ganglionnaire ?
RTE T et N bilatérale
Non
Oui
Surveillance
Surveillance
Adénectomie
Surveillance
* si absence de C. I.
RTE : radiothérapie externe

Annexe 3 : cancers du nasopharynx

1.1 Classification TNM

T1 : tumeur localisée à un seul site du nasopharynx
T2 : tumeur étendue aux parties molles de l'oropharynx et/ou aux fosses nasales
- T2a : sans extension parapharyngée
- T2b : avec extension parapharyngée (c'est-à-dire infiltration postéro-latérale de la tumeur au-delà du fascia de la base du pharynx)

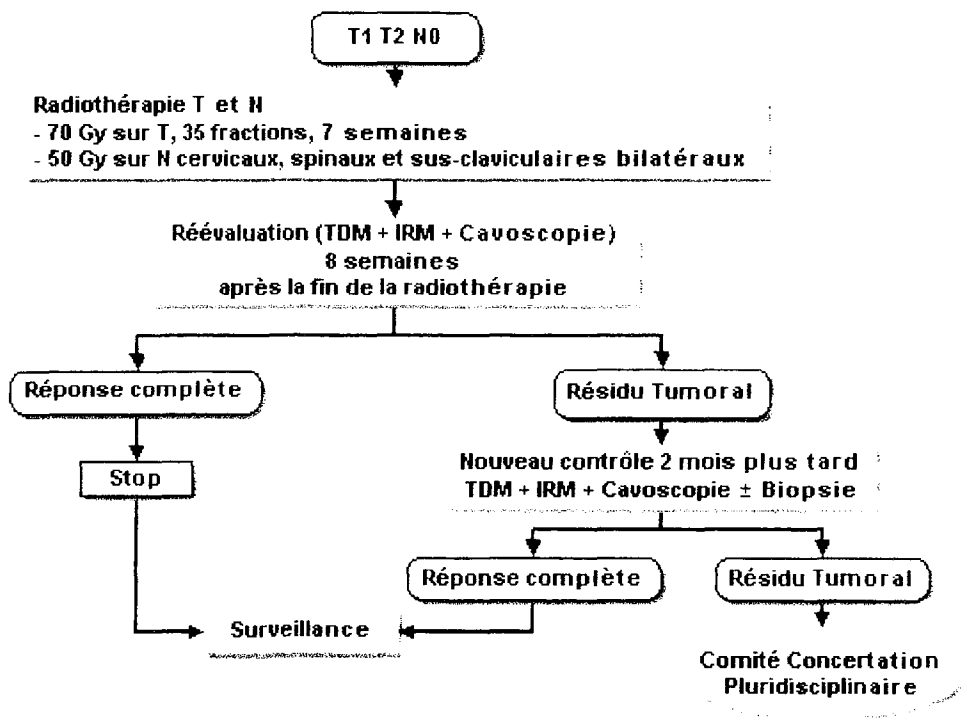
T3 : tumeur envahissant les structures osseuses et/ou les sinus maxillaires
T4 : tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de la fosse sous temporale, de l'hypopharynx ou de l'orbite

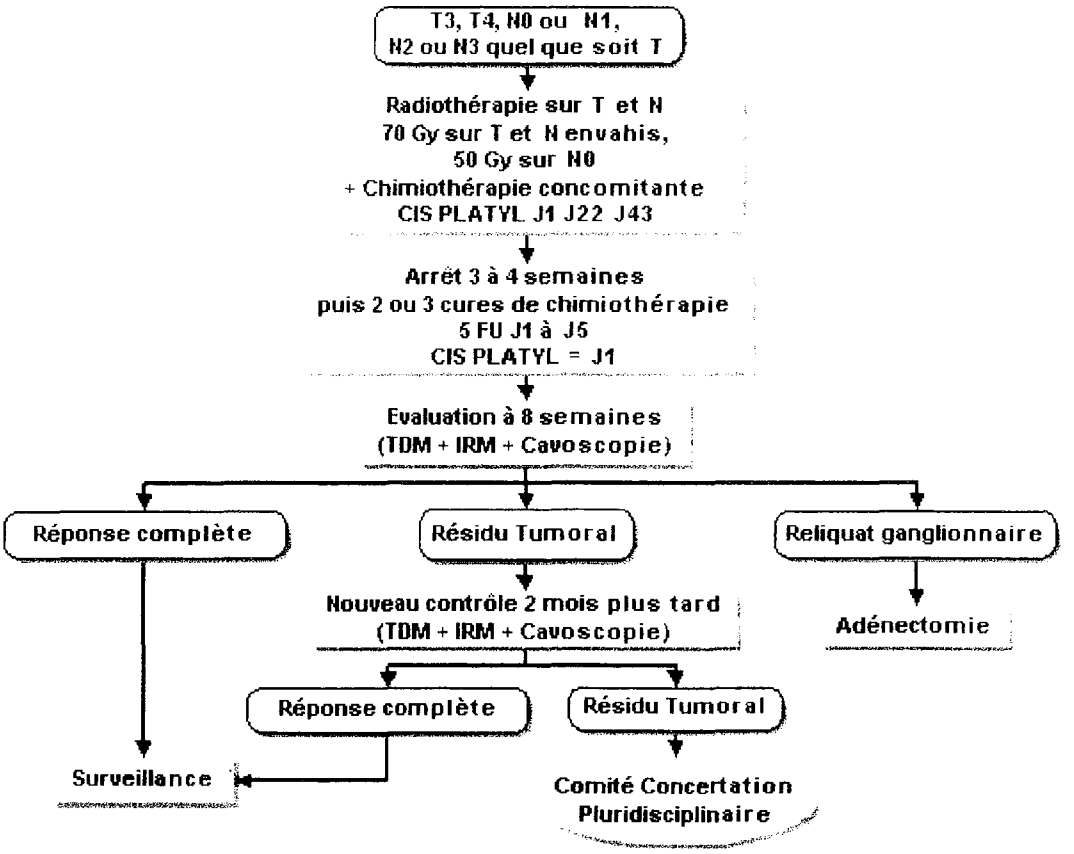
N0 : pas d'adénopathie métastatique régionale
N1 : adénopathie(s) métastatique(s) unilatérale(s), ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire
N2 : adénopathie(s) métastatique(s) bilatérale(s), ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire
N3 : adénopathie(s) métastatique(s)
- a) > 6 cm
- b) au niveau du creux sus-claviculaire

M0 : pas de métastase à distance
M1 : métastase à distance

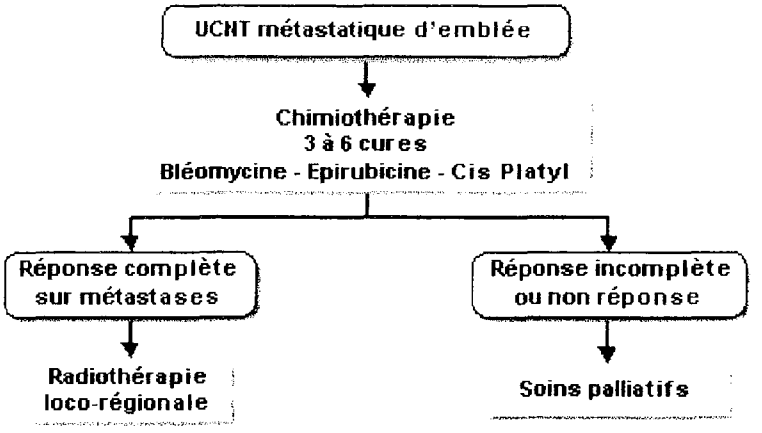
1.2 Attitudes thérapeutiques[230]

CARCINOME EPIDERMOIDE DIFFERENCIE ET UCNT

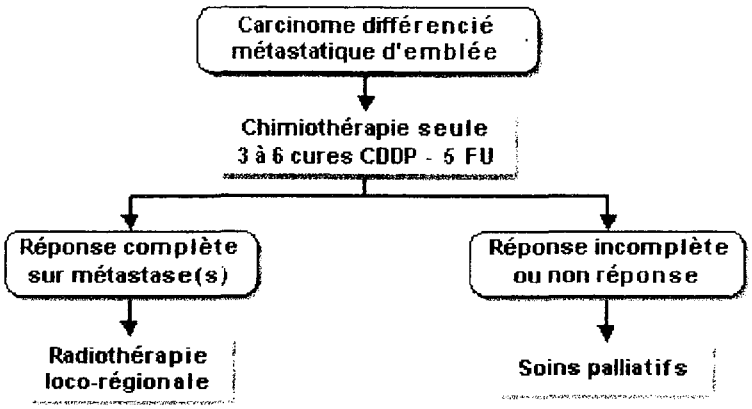


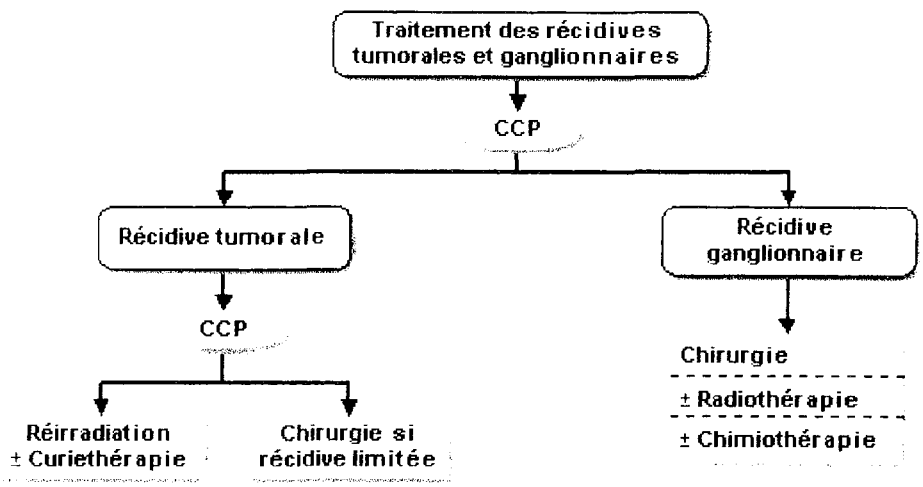


UCNT METASTATIQUE D'EMBLEE



CARCINOME DIFFERENCIE METASTATIQUE D'EMBLEE





CCP : comité de concertation pluridisciplinaire

Annexe 4 : cancers de l'hypopharynx et du larynx

1.1 Classification TNM des cancers de l'hypopharynx

T1 : tumeur limitée à un des sites de l'hypopharynx, ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2 : tumeur envahissant plus d'un site de l'hypopharynx, ou des sites adjacents, ou 2 cm ≤ T ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension sans fixation de l'hémilarynx
T3 : T > 4 cm dans sa plus grande dimension ou avec fixation de l'hémilarynx
T4 : tumeur envahissant les structures adjacentes :cartilage cricoïde, artère carotide, parties molles du cou, muscles ou fascias prévertébraux, thyroïde et/ou oesophage

N0 : pas d'adénopathie métastatique régionale
N1 : adénopathie métastatique unique unilatérale, ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
N2a : adénopathie métastatique unique unilatérale, > 3 cm et ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension
N2b : adénopathies métastatiques multiples homolatérales, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension
N2c : adénopathies métastatiques bilatérales ou controlatérales, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension
N3 : adénopathie métastatique > 6 cm dans sa plus grande dimension

M0 : pas de métastase à distance
M1 : métastase à distance

1.2 Classification TNM des cancers du larynx

Etage sus-glottique
T1 : tumeur limitée à l'un des sites anatomiques de la cavité supraglottique avec une mobilité normale des cordes vocales
T2 : tumeur étendue à la muqueuse de la cavité supraglottique ou de la glotte (ex. : muqueuse de la base de la langue, vallécule, ou paroi médiane d'un sinus piriforme) sans fixation du larynx
T3 : tumeur limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale et/ou envahissement de la zone post-cricoïdienne, et/ou des tissus pré-épiglottiques
T4 : tumeur traversant le cartilage thyroïde et/ou s'étendant aux parties molles du cou , à la thyroïde et/ou l'œsophage

Glotte
T1 : tumeur limitée à une (aux) corde(s) vocale(s) (pouvant envahir les commissures antérieure ou postérieure) avec une mobilité normale
- T1a : tumeur limitée à une corde vocale
- T1b : tumeur envahissant les deux cordes vocales

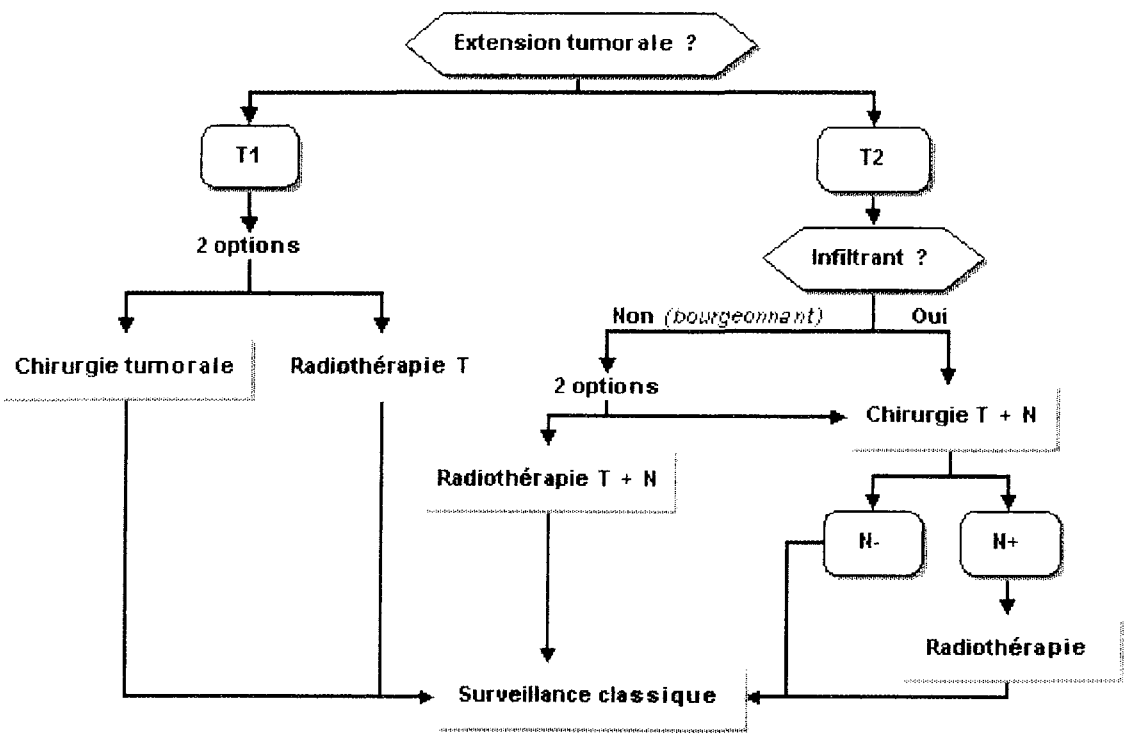
T2 : tumeur étendue à la cavité supraglottique et/ou la cavité infraglottique et/ou avec diminution de la mobilité de la corde vocale
T3 : tumeur limitée au larynx avec fixation de la corde vocale
T4 : tumeur traversant le cartilage thyroïde et/ou atteignant d'autres structures extra-laryngées : trachée, parties molles du cou , thyroïde, pharynx

Etage sous-glottique
T1 : tumeur limitée à la cavité sous-glottique
T2 : tumeur étendue à une (aux) corde(s) vocale(s) avec une mobilité normale ou altérée
T3 : tumeur limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale
T4 : tumeur traversant le cartilage thyroïde et/ou le cartilage cricoïde et/ou atteignant d'autres structures extra-laryngées : trachée, parties molles du cou, thyroïde, œsophage

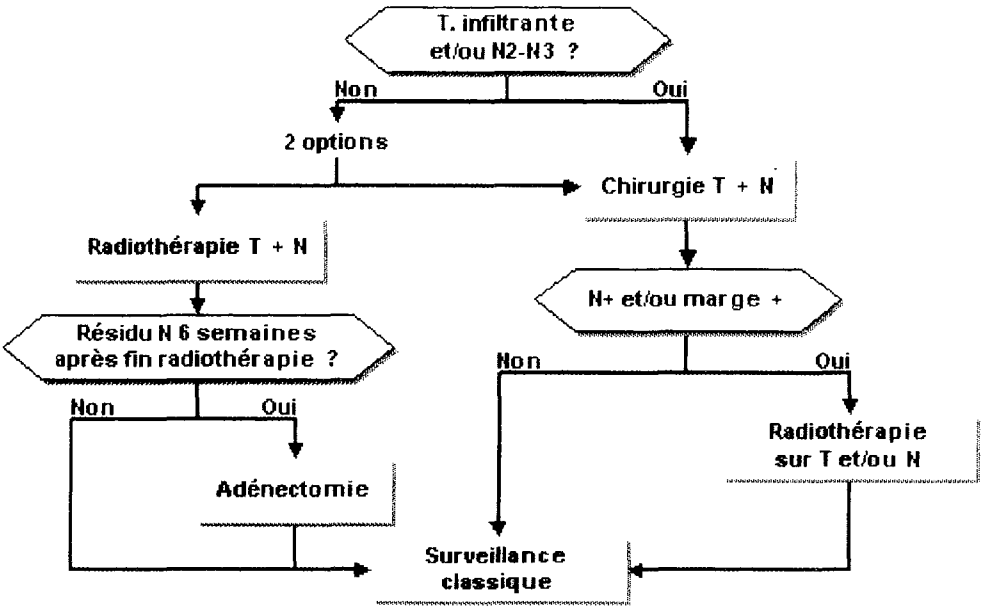
N0 : pas d'adénopathie métastatique régionale
N1 : adénopathie métastatique unique unilatérale, ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
N2a : adénopathie métastatique unique unilatérale, > 3 cm et ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension
N2b : adénopathies métastatiques multiples homolatérales, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension
N2c : adénopathies métastatiques bilatérales ou controlatérales, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension
N3 : adénopathie métastatique > 6 cm dans sa plus grande dimension
M0 : pas de métastase à distance
M1 : métastase à distance

1.3 Attitudes thérapeutiques[230]

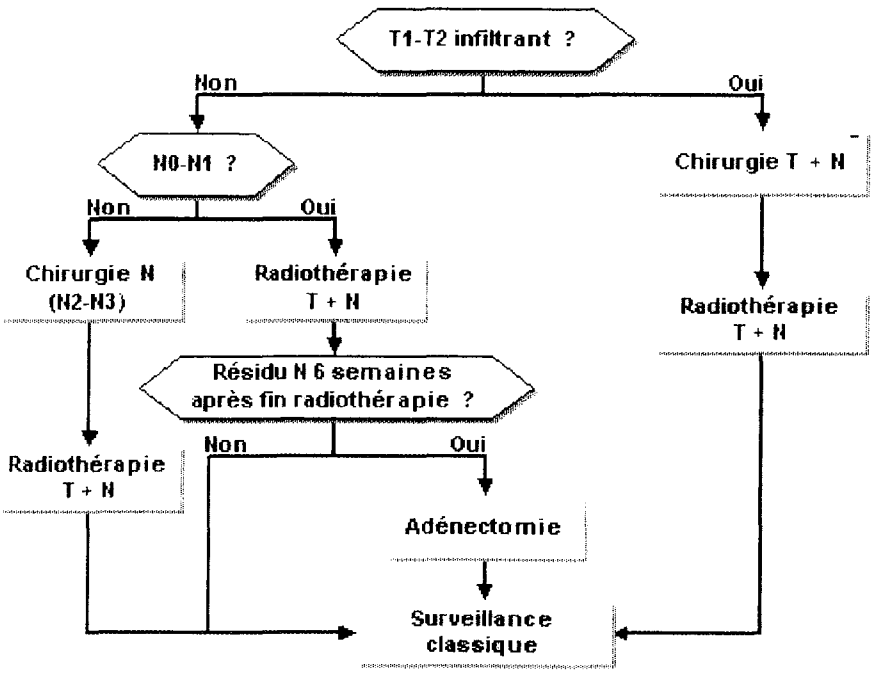
T1 T2 N0 GLOTTE



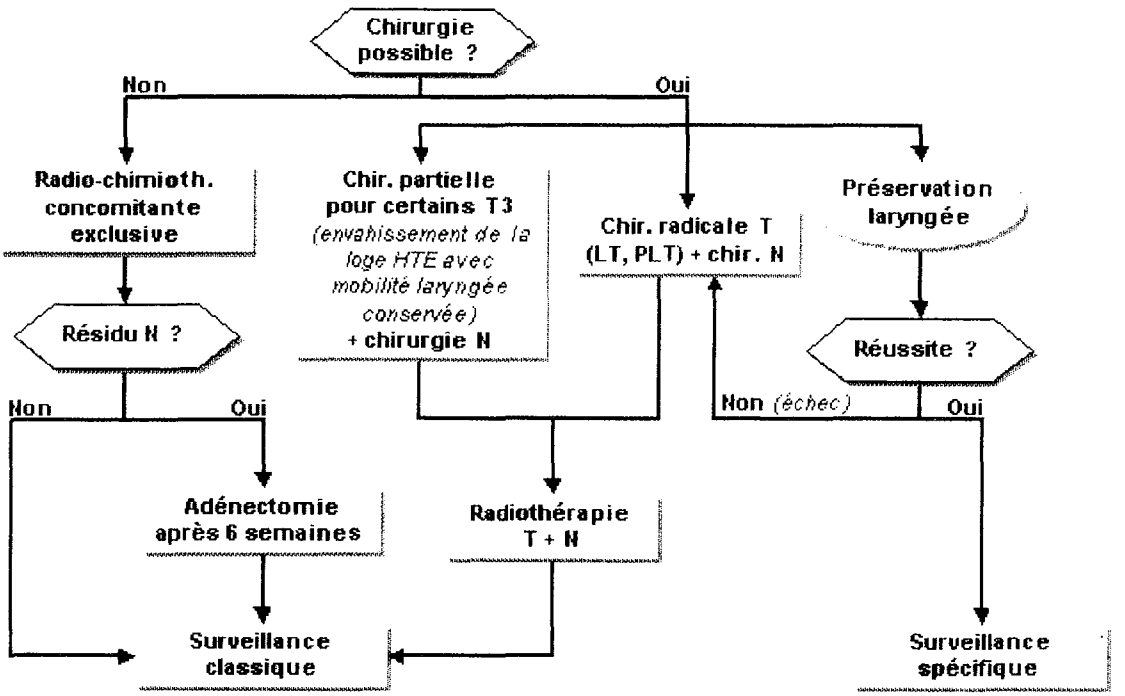
T1 T2 N0-N3 DE L'ETAGE SUS-GLOTTIQUE



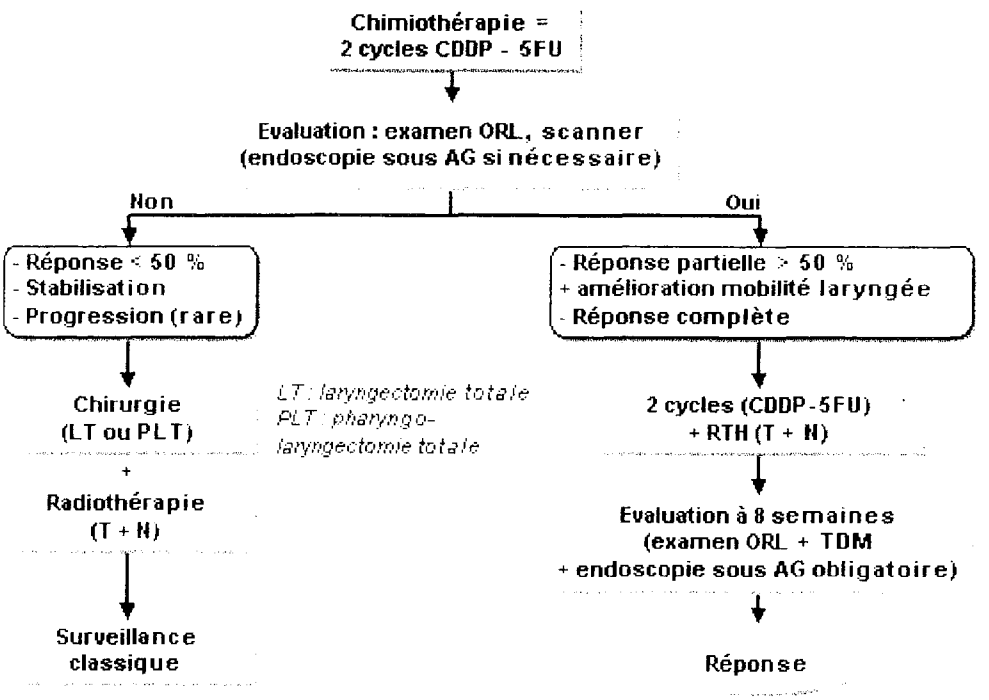
T1 T2 N0-N3 HYPOPHARYNX

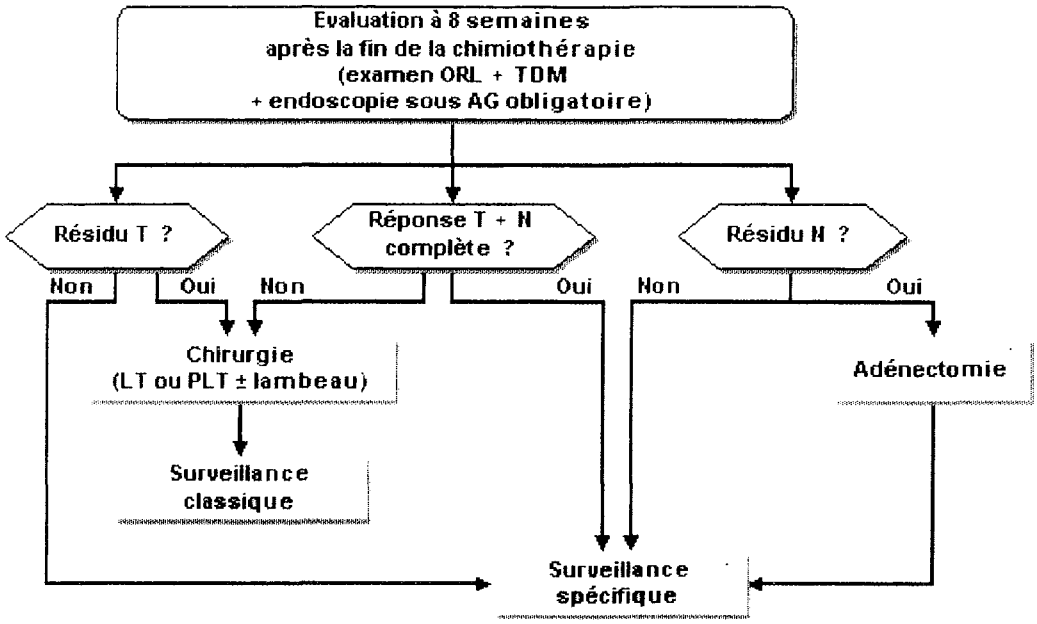


T3 T4 N0-N3 LARYNX ET HYPOPHARYNX



PRESERVATION LARYNGEE





SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

VU

NANCY, le **30 août 2002**
Le Président de Thèse

Professeur **Th. CONROY**

NANCY, le **4 septembre 2002**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **9 septembre 2002**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE :

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures ont pour principaux facteurs de risque l'alcool et le tabac. Cette double intoxication est responsable d'une importante co-morbidité, notamment cardio-vasculaire. Le traitement de ces tumeurs fait appel à la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Les médicaments cytotoxiques utilisés dans ce contexte possèdent une toxicité cardio-vasculaire non négligeable.

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 79 patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie dans leur programme thérapeutique. Cette étude a pour but de déterminer l'impact de la toxicité cardio-vasculaire de la chimiothérapie sur la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Les résultats montrent que 18% des patients ne peuvent bénéficier du traitement idéalement pressenti en raison d'une contre-indication, absolue ou relative, d'ordre cardio-vasculaire.

Les complications cardio-vasculaires aiguës de la chimiothérapie surviennent chez 18% des patients et sont de quatre types : douleur thoracique, insuffisance cardiaque, maladie veineuse thrombo-embolique et mort subite. L'évolution de ces complications est fatale dans 45% des cas.

Il est donc nécessaire de réaliser un bilan cardio-vasculaire préthérapeutique afin de définir précisément le statut cardio-vasculaire de ces patients. Ce bilan doit s'intégrer dans la prise en charge pluri-disciplinaire de ces patients.

TITRE EN ANGLAIS :

Cardiovascular toxicity of chemotherapy in patients with head and neck carcinoma.
Impact on therapeutic modalities.
Review of literature and retrospective study on 79 patients.

THESE : Médecine spécialisée. Année 2002

MOTS CLEFS :

carcinome de la tête et du cou, alcoolo-tabagisme, statut cardio-vasculaire, chimiothérapie, toxicité cardio-vasculaire

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex