

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
MEDECINE

**Influence de la présence d'une cirrhose en cas de chimiothérapie
conventionnelle pour cancer digestif - étude observationnelle
rétrospective**

Présentée et soutenue le vendredi 16 octobre 2020

Au Pôle Recherche

par **Marlène BERTEZ**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Madame le Professeur Stéphanie TRUANT

Monsieur le Docteur Anthony TURPIN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Massih NINGARHARI

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles ci sont propres à leurs auteurs.

ABBREVIATIONS

CASH Chimiotherapy Associated Steato Hepatitis

CCR Cancer Colo Rectal

CHC Carcinome Hépatocellulaire

CHRU Centre Hospitalier Régional Universitaire

CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events

EGFR Epidermal Growth Factor Receptor

GHICL Groupement Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille

HER-2 Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

MELD Model for End Stage Liver Disease

NAFLD Non Alcoholic Fatty Liver Disease

PMSI Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RCP Réunion de Concertation Pluri Disciplinaire

VADS Voies Aéro Digestives Supérieures

TABLE DES MATIERES

RESUME	5
INTRODUCTION	7
PATIENTS ET METHODES	11
<i>Recrutement</i>	11
<i>Données recueillies</i>	12
<i>Critères de jugement</i>	13
<i>Analyse statistique</i>	14
RESULTATS	16
<i>Caractéristiques à l'initiation de la chimiothérapie</i>	16
<i>Evolution de la stratégie thérapeutique employée au cours du suivi</i>	19
<i>Survenue d'effets indésirables sous chimiothérapie</i>	22
<i>Evènements de décompensation hépatique sous chimiothérapie</i>	24
<i>Comparaison des résultats oncologiques entre les 2 groupes</i>	26
DISCUSSION	28
PERSPECTIVES	33
BIBLIOGRAPHIE	35

RESUME

Introduction. Malgré le recouvrement épidémiologique entre cirrhose et cancers digestifs par le biais de facteurs de risque communs, l'impact de la cirrhose sur la prise en charge oncologique et l'impact de la chimiothérapie sur l'histoire naturelle de la cirrhose ont été peu étudiés.

Patients et méthodes. Etude comparative, observationnelle, rétrospective et multicentrique sur 3 centres de la région Hauts de France, portant sur les patients traités en hôpital de jour de chimiothérapie pour un cancer digestif hors carcinome hépatocellulaire de janvier 2013 à décembre 2018. Tous les patients cirrhotiques identifiés par extraction de données issues du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PSMI) ont été inclus et appariés 1 : 2 sur l'âge, la localisation tumorale primitive et l'indication thérapeutique à des témoins non cirrhotiques. Les données de toxicité médicamenteuse (survenue d'effets indésirables selon l'échelle CTCAE v5.0), ainsi que les événements oncologiques (survie globale, sans récurrence et sans progression) et hépatiques (décompensation de cirrhose, évolution biologique) ont été recueillis.

Résultats. 49 patients cirrhotiques et 98 témoins appariés ont été inclus. La majorité des patients avaient une cirrhose compensée (Child-Pugh A 90%, 8% d'antécédent de décompensation). Les patients cirrhotiques étaient plus fréquemment traités par monothérapie à l'initiation (22 vs 10%, $p=0,08$), par des doses plus fréquemment réduites (8% vs 39%, $p<0,001$), avec arrêt de traitement pour toxicité plus fréquent (10% vs 2%, $p=0,04$), malgré un taux d'évènement de grade 3/4 comparable (37% vs 30%, $p=0,45$), à l'exception d'une baisse plus prononcée de l'hémoglobine

($p=0,003$). Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes que ce soit en survie globale ($p=0,41$), en survie sans récurrence pour les traitements néoadjuvants et adjuvants ($p=0,41$) et en survie sans progression pour les patients métastatiques ($p = 0,35$). Près de 75% des patients cirrhotiques ne bénéficient pas du suivi de leur bilan de coagulation sous chimiothérapie. 4 patients sur 49 (8%) ont présenté une décompensation hépatique avec décès attribuable à la cirrhose moins d'1 an après initiation de la chimiothérapie.

Conclusion. Les patients cirrhotiques devant bénéficier de chimiothérapie sont traités de manière empirique conservatrice. La toxicité extra-hépatique de la chimiothérapie apparaît comparable aux témoins non cirrhotiques, tout comme le pronostic oncologique. Le taux de décompensation et de mortalité hépatique n'apparaît pas négligeable et justifie la réalisation d'études dédiées.

Mots clés : Cancer/Chimiothérapie/Cirrhose/Toxicité/Décompensation

INTRODUCTION

Les principaux facteurs de risque de maladie hépatique chronique, comme la consommation excessive d'alcool (1), le syndrome métabolique (2) et les hépatites virales B et C (3), concernent 20 à 40% de la population française. L'évolution naturelle d'une maladie hépatique chronique se fait vers la cirrhose, qui se caractérise par une fibrose mutilante et l'évolution vers l'insuffisance hépatique et l'hypertension portale. Selon l'Inserm, la prévalence de la cirrhose en France est comprise entre 2000 et 3300 cas par millions d'habitants (0.2 à 0.3%) ce qui représente environ 200 000 personnes atteintes de cirrhose en France dont 30% ont atteint le stade sévère de la maladie (4).

Si les tumeurs primitives du foie (carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome intra-hépatique) sont les seuls cancers dont la survenue est clairement associée à la présence d'une maladie hépatique chronique, un nombre important de cancers semblent également voir leur incidence augmenter dans cette situation. Cette association est liée d'une part au fait qu'un certain nombre de facteurs de risque reconnus de cirrhose sont communs avec ceux de cancers fréquents, et d'autre part, certaines études suggèrent un effet indépendant de la maladie hépatique chronique sur le risque de cancer extra-hépatique.

La consommation excessive d'alcool est un véritable problème de santé publique. On estime que 11% des cancers chez les hommes et 4,5% des cancers chez la femme y seraient attribuables. Elle représente la deuxième cause de mortalité par cancer évitable, après le tabac (5). Les cancers pour lesquels un lien avec la consommation excessive d'alcool est avéré sont les cancers de l'œsophage,

du foie, des VADS, du colon et du rectum et du sein (6). Pour les cancers digestifs, la présence d'une cirrhose liée à l'alcool est associée à une augmentation du risque de cholangiocarcinome intrahépatique, de cancer de l'œsophage, de cancer colorectal et de cancer du pancréas avec des risques relatifs respectivement de 6, 13, 4 et 4,5 (7).

La stéatopathie dysmétabolique (NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) est l'une des maladies hépatiques chroniques les plus courantes dans le monde, avec une prévalence estimée jusqu'à 25,2% (8). Sa prévalence est en nette augmentation, influencée par les épidémies d'obésité et de diabète de type 2 dans les pays occidentaux, et ne devrait pas diminuer dans les prochaines décennies. Selon les études, les cancers extra hépatiques représentent entre 18 et 28% des causes de décès chez les patients atteints de NAFLD (9) et représenteraient la première cause de décès chez ces patients (10). Une étude récente en Asie de l'Est suggère également que la présence d'une NAFLD est associée de manière indépendante de l'obésité à une augmentation de survenue de CCR (cancer colorectal) chez l'homme et de cancer du sein chez la femme (11).

Le risque de cancer chez les patients avec une cirrhose d'origine virale est documenté dans la cohorte CirVir : 10% des patients avec une cirrhose liée au virus de l'hépatite B et/ou hépatite C décèdent par cancer extra hépatique, notamment digestifs et pulmonaires (12) et les cancers extra hépatiques représentent la première cause de décès chez les patients ayant une infection VHB contrôlée ou VHC éradiquée (13).

L'impact de la cirrhose a été peu évalué pour les patients en cours de chimiothérapie. La question de la dysfonction hépatique a été essentiellement abordée sous l'angle de l'hyperbilirubinémie induite par l'envahissement métastatique hépatique (14), alors que la cirrhose induit des modifications plus larges : modification de l'excrétion biliaire, augmentation des fractions libres des médicaments liées à la baisse de l'albumine, diminution du métabolisme hépatique et hypertension portale avec perturbation des volumes de distribution. De plus, les patients cirrhotiques ont souvent été exclus des développements thérapeutiques, en particulier lorsqu'ils présentaient une dysfonction hépatique (15).

Quelques études de pharmacocinétique dédiées ont néanmoins été réalisées comme avec la gemcitabine (16), l'oxaliplatine (17), l'irinotécan (18) ou les taxanes (19). De façon plus spécifique, l'algorithme du « *ddi predictor* » (20) propose une adaptation de doses médicamenteuses en fonction du degré de la dysfonction hépatique. Malheureusement, peu de chimiothérapies utilisées en pratique courante en cancérologie digestive y sont répertoriées (uniquement le docétaxel).

Les principales données disponibles chez les cirrhotiques et en particulier sur les combinaisons de traitement proviennent ainsi des études réalisées chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (21-23). La principale étude est l'étude multicentrique menée par l'AGEO analysant l'utilisation du schéma GEMOX (gemcitabine-oxaliplatine) chez les patients présentant un CHC dont 76% de patients cirrhotiques. 44% des patients ont présenté une toxicité de grade 3 et/ou 4 avec principalement des troubles hématologiques (neutropénie et thrombopénie). Cependant, le temps d'exposition médian à la chimiothérapie était court et non représentatif des patients suivis pour d'autres cancers digestifs (24).

La toxicité hépatique de certains agents anticancéreux couramment employés est bien documentée, grâce notamment à l'étude des pièces de résection de métastases hépatiques après chimiothérapie néo-adjuvante. L'exposition à l'oxaliplatine a été associée à des lésions sinusoidales mimant un syndrome d'obstruction sinusoidale (25), avec une incidence de lésions sévères chez près de 30% des patients exposés (26), et pouvant évoluer vers l'hyperplasie nodulaire régénérative et l'hypertension portale (27). De même le 5-fluorouracile et l'irinotécan ont été associés au risque de stéatohépatite liée à la chimiothérapie (CASH), pouvant toucher 1 patient sur 5 exposés lors d'une chimiothérapie néo adjuvante de métastases hépatiques de CCR (28). De plus, la présence d'une stéatose a été documentée chez 30 à 47% des patients traités par 5-FU avant résection de métastases hépatiques de CCR (29). L'impact de ces lésions a été bien étudié sur la morbi-mortalité hépatique après résection (30-32). A l'inverse, le risque de morbi-mortalité lié à ces lésions chez des patients déjà porteurs de maladie hépatique chronique sévère est inconnu.

Au vu de l'évolution de l'épidémiologie des différents facteurs de risque, de plus en plus de patients avec une maladie hépatique chronique vont bénéficier de traitements anti-tumoraux et les oncologues vont être régulièrement amenés à prendre en charge des patients atteints de cirrhose. Les objectifs de notre étude sont d'analyser l'impact de la présence d'une cirrhose sur la tolérance et la gestion de la chimiothérapie, et d'évaluer l'impact de la chimiothérapie, en particulier lorsqu'elle est hépatotoxique, sur l'histoire naturelle de la cirrhose et le risque de morbi-mortalité hépatique.

PATIENTS ET METHODES

Recrutement

Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle, transversale, de type exposés/non-exposés appariés et multicentrique menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, au Centre Hospitalier de Béthune (CHB) ainsi qu'au Groupement Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille (GHICL). La sélection des patients s'est effectuée par extraction des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'information (PMSI), sur une période d'inclusion étendue du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2018. L'ensemble des patients pris en charge en unité de chimiothérapie (hôpital de jour d'oncologie) a été considéré.

Nous avons tout d'abord identifié comme patients « exposés » les sujets suspects de cirrhose, sur la base des codes diagnostiques associés (ou antécédent) suivants : K703 « cirrhose alcoolique du foie », K700 « cirrhose alcoolique graisseuse du foie », K717 « maladie toxique du foie avec fibrose et cirrhose du foie », K740 « fibrose hépatique », K741 « sclérose hépatique », K742 « fibrose hépatique avec sclérose hépatique », K743 « cirrhose biliaire primitive », K744 « cirrhose biliaire secondaire », K745 « cirrhose sans précision », K746 « cirrhose (du foie), autres et sans précision ». Le diagnostic de cirrhose a ensuite été confirmé individuellement sur la base d'arguments cliniques, biologiques, morphologiques ou histologiques lorsque disponible après examen du dossier médical. Nous avons ensuite défini comme population « non exposée » (ci-après témoins) les patients ne présentant pas de cirrhose. Une extraction PMSI sur la même période d'inclusion de 5 témoins candidats par patient cirrhotique, appariés sur l'âge et la localisation, a été réalisée puis 2 témoins par patient ont été sélectionnés, sur la base de l'indication

thérapeutique et de la confirmation de l'absence de cirrhose, par analyse individuelle du dossier médical.

Les critères d'inclusion retenus étaient les suivants :

- Patients majeurs
- Suivis pour un cancer digestif, à l'exception des carcinomes hépatocellulaires
- Indication théorique selon les référentiels de prise en charge à une chimiothérapie conventionnelle, pouvant être associée ou non aux thérapies ciblées de type anti-angiogéniques, anti-EGFR ou anti-HER2.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Existence d'un autre cancer primitif concomitant à haut risque de mortalité durant une période de 12 mois précédent ou suivant l'initiation de la chimiothérapie pour le cancer d'intérêt
- Sujets ayant bénéficié d'une transplantation hépatique avant l'initiation de la chimiothérapie
- Fibrose hépatique F1 – F2 sur prélèvement histologique
- Les femmes enceintes
- Les patients mineurs
- Les patients sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice

Données recueillies

L'ensemble des données a été recueilli en accord avec la réglementation sur la recherche non interventionnelle portant sur des données existantes (hors loi Jardé), après accord des praticiens référents des patients et des départements d'information médicale des centres participants. La collecte de données s'est effectuée à partir des

dossiers médicaux informatisés sur les logiciels des différents centres hospitaliers.

Nous avons recueilli les données suivantes à l'initiation de la chimiothérapie : données démographiques, antécédents médicaux, histoire de la maladie tumorale, histoire de la cirrhose, données biologiques initiales, type et dose de chimiothérapie. Les données d'efficacité oncologique telles que les dates de récurrence en cas de stratégie curative ou de progression en cas de stratégie palliative, et de décès ont été recueillies pour tous les patients, pour un suivi maximal de 5 ans.

Concernant les données de toxicité, considérant que les événements attendus surviendraient dans une période de 12 mois après initiation du traitement, nous avons analysé les variables cliniques et biologiques à chaque réévaluation (en moyenne tous les 3 mois), ainsi que toutes les modifications de dose et de ligne de chimiothérapie, les dates et causes d'arrêt de traitement durant la 1^e année.

Critères de jugement

Nous avons défini les critères de jugement suivants :

- Sur le plan de la toxicité de la chimiothérapie :

- La fréquence des effets secondaires hématologiques, hépatiques, digestifs, cutanés, neurologiques ou autres des chimiothérapies.
- La fréquence des effets indésirables graves définis comme étant de grade 3 ou 4 selon l'échelle CTCAE v5.0.
- La fréquence de modification de dose de chimiothérapie pour toxicité.
- La fréquence d'arrêt de traitement pour toxicité jugée inacceptable par le praticien référent du patient

- La survenue de décompensation hépatique chez les patients cirrhotiques, défini par un syndrome œdémato-ascitique, l'apparition d'un ictère, d'une infection de liquide d'ascite, d'une hémorragie digestive, d'une encéphalopathie hépatique lorsque ces événements ne pouvaient être reliés à une progression tumorale, en particulier hépatique.

- Sur le plan de l'efficacité oncologique :

- Délai de survie globale défini par la différence entre la date de l'initiation de la chimiothérapie, la date de décès, la date des dernières nouvelles ou la date de point (60 mois).
- Pour les patients métastatiques, le délai de survie sans progression défini par la différence entre la date de l'initiation de la chimiothérapie, la date de première progression ou de décès, la date des dernières nouvelles ou la date de point (60 mois)
- Pour les patients sous traitement néo adjuvant ou adjuvant, le délai de survie sans récurrence défini par la différence entre la date de l'initiation de la chimiothérapie, la date de récurrence ou de décès, la date des dernières nouvelles ou la date de point (60 mois).

Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres quantitatifs sont décrits en termes de médiane et d'écart-type. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Après appariement, les courbes de survie représentent le pourcentage de survie (au

global et sans récurrence) par rapport au délai étudié. Le taux de survie aux différents temps a été déterminé grâce à la méthode de Kaplan-Meier. L'impact de la cirrhose sur le taux de survie globale et sans récurrence a été analysé grâce à un modèle à fragilité partagé pour tenir compte du bloc d'appariement.

Les taux d'évènements indésirables ont été comparés entre les groupes cirrhose/témoins à l'aide de modèles logistiques mixtes avec un effet aléatoire pour tenir compte de l'appariement. L'évolution des paramètres biologiques au cours du temps a été comparée entre les deux groupes d'étude à l'aide de modèles linéaires mixtes avec le temps, le groupe et un terme d'interaction entre le groupe et le temps comme effets fixes et deux effets aléatoires patients et bloc pour tenir compte de la corrélation au sein de chaque patient (données répétées) et de chaque bloc d'appariement. La normalité des résidus a été vérifiée pour tester l'adéquation des modèles linéaires mixtes.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Nous avons utilisé un logiciel statistique SAS (version 9.4) pour analyser les données (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTATS

Sélection des patients

L'extraction PMSI a permis d'identifier 124 patients avec le diagnostic associé de cirrhose traités de janvier 2013 à décembre 2018 dans les hôpitaux de jour de chimiothérapie des centres participants.

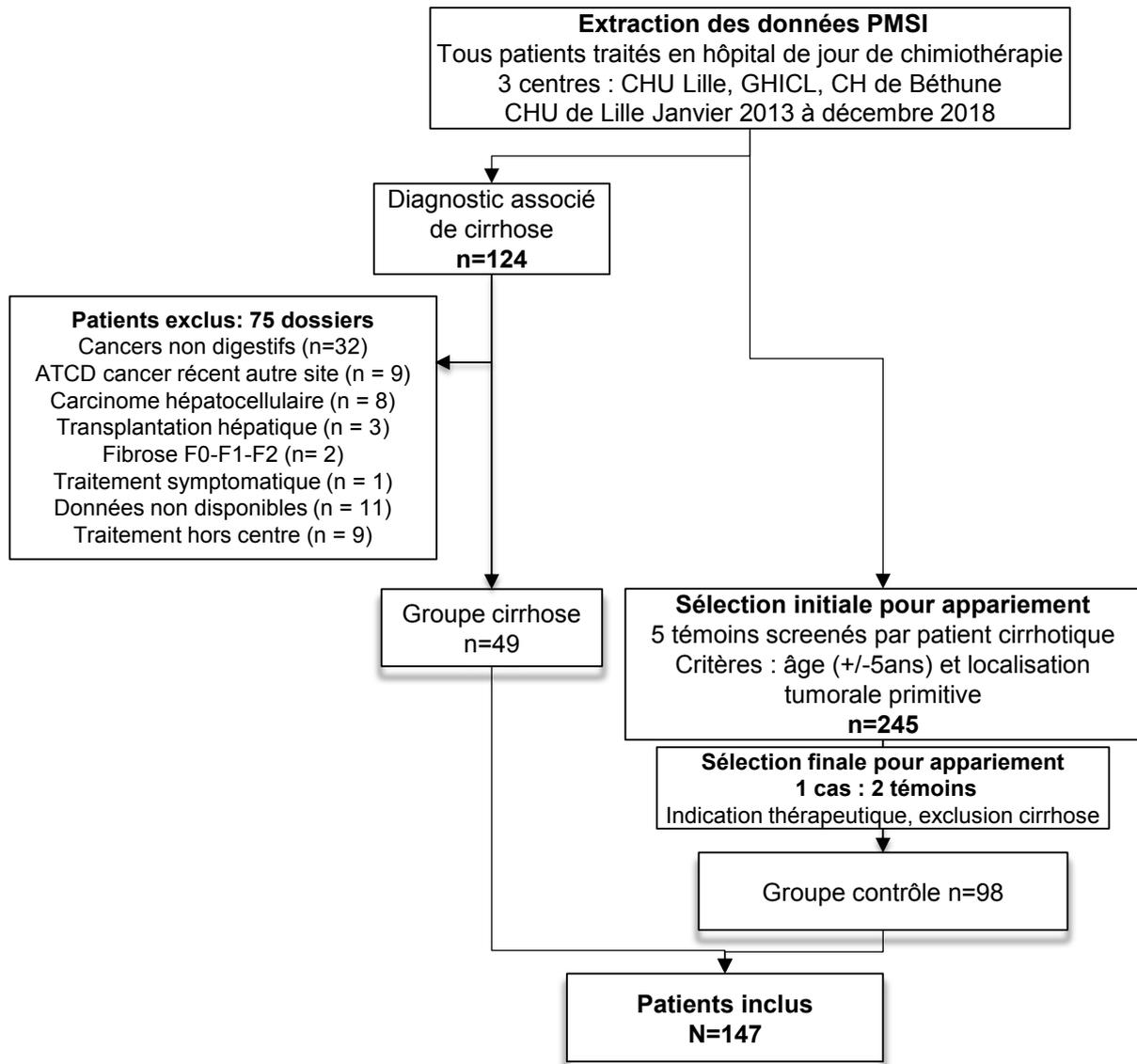
Après relecture du dossier médical, 75 dossiers ont été exclus, les causes principales d'exclusion étant un traitement pour cancer extra-digestif (n=32) et une absence de suivi dans le centre de référence (n=9). A noter également que 2 patients ont été exclus en raison d'une documentation d'un stade histologique F1 et F2 à l'anatomopathologie d'une résection de métastase hépatique.

Ainsi, 49 dossiers ont pu être inclus dans le groupe cirrhose, puis 98 patients ont été sélectionnés par appariement 1 : 2 dans le groupe témoin. Le flow-chart résumant le processus de sélection des patients est présenté en Figure 1.

Caractéristiques à l'initiation de la chimiothérapie

Sur les 147 patients inclus à l'initiation de la chimiothérapie, l'âge moyen était de 63,7 ans, le sexe majoritairement masculin (67,3%), l'état général conservé (OMS 0-1 pour 81,6%). 69,4% des indications de chimiothérapie concernaient une situation métastatique palliative, contre respectivement 14,3 et 16,3% pour des indications néo-adjuvantes et adjuvantes. Les patients étaient traités pour un cancer colorectal dans 22,4% des cas, suivi par des cancers des voies biliaires (16,3%), de l'œsophage (14,3%), du pancréas (14,3%), de l'estomac ou jonction-œsogastrique (12,2%).

Figure 1 – Flow chart de l'extraction PMSI et de la définition des sujets



L'ensemble des caractéristiques cliniques et biologiques des patients inclus à l'initiation de la chimiothérapie sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : caractéristiques générales de la population de l'étude

CARACTERISTIQUES PATIENT							
	Population globale (n=147)		Témoins (n=98)		Cirrhotiques (n=49)		p.value
	N=	%	N=	%	N=	%	
Age (médiane +/- écart type)	63,7 +/- 8,4		63,9 +/- 8,2		63,2 +/- 8,8		NA
Sexe							
Homme	99	67,3	66	67,3	33	67,3	1
Femme	48	32,7	32	32,7	16	32,7	
OMS							
0	35	23,8	28	28,6	7	14,3	0,22
1	85	57,8	52	53,1	33	67,3	
2	22	15	14	14,3	8	16,3	
3	5	3,4	4	4,1	1	2	
Charlson							
3 à 4	18	12,3	14	14,3	4	8,2	0,42
> ou égal à 5	129	87,7	84	85,7	45	91,8	
Facteur de risque (témoins)							
Alcool	-	-	13	13,3	-	-	
Syndrome métabolique	-	-	24	24,5	-	-	
FIB-4 (médiane +/- écart type)							
Tous patients	-		1,5 +/- 0,9		-		
pas de métastase hépatique	-		1,4 +/- 0,7		-		
métastase hépatique	-		1,6 +/- 1,1		-		
Etiologie de la cirrhose							
Alcool	-	-	-	-	38	77,6	
Métabolique	-	-	-	-	4	8,2	
Autres	-	-	-	-	5	10,1	
Sévérité de la cirrhose							
Child-Pugh A5	-	-	-	-	21	63,6	
Child-Pugh A6	-	-	-	-	9	27,3	
Child-Pugh B7	-	-	-	-	2	6,1	
Child-Pugh B8	-	-	-	-	1	3	
MELD	-	-	-	-	8,2 +/- 1,8		
ATCD décompensation	-	-	-	-	4	8,2	
CARACTERISTIQUES TUMORALES							
Localisation							
Rectum	27	18,4	18	18,4	9	18,4	NA
Colon	33	22,4	22	22,4	11	22,4	
Pancréas	21	14,3	14	14,3	7	14,3	
Œsophage	21	14,3	14	14,3	7	14,3	
Estomac ou JOG	18	12,2	12	12,2	2	12,2	
Intestin grêle	3	2	2	2	1	2	
Voies biliaires	24	16,3	16	16,3	8	16,3	
Indication thérapeutique							
Néo adjuvant	21	14,3	14	14,3	7	14,3	NA
Adjuvant	24	16,3	16	16,3	8	16,3	
Métastatique	102	69,4	68	69,4	34	69,4	
Sites métastatiques							
Hépatique	65	44,2	41	41,8	24	49	0,48
Péritonéal	21	14,3	18	18,4	3	6,1	0,049
Pulmonaire	30	20,4	18	18,4	12	24,5	0,39
Ganglionnaire	39	26,5	28	28,6	11	22,4	0,55
Autres	8	5,4	6	6,1	2	4,1	0,72

Concernant les patients cirrhotiques, la cirrhose était classée Child-Pugh A dans 90,9% des cas et seuls 8,2% des sujets avaient un antécédent de décompensation. Le MELD médian était de 8,2 (+/- 1,8) à l'initiation de la chimiothérapie. Concernant les patients témoins, on note que 13,3% et 24,5% d'entre eux présentaient respectivement une consommation excessive d'alcool et un syndrome métabolique. Dans le groupe témoin, le score Fib-4 médian était de 1,5 et ce score ne différait pas entre les patients présentant des métastases hépatiques par rapport à ceux n'en présentant pas (1,6 vs 1,4, Wilcoxon $p=0,51$).

Sur les paramètres étudiés, nous n'avons pas constaté de différence significative entre les 2 groupes en dehors d'une fréquence plus importante de carcinose péritonéale dans le groupe témoins vs cirrhose (18,4% vs 6,1%, $p=0,049$).

Evolution de la stratégie thérapeutique employée au cours du suivi

Nous avons ensuite étudié le type de chimiothérapie employée et l'utilisation de combinaisons thérapeutiques au fur et à mesure des 4 points de réévaluation trimestriels dans les 2 groupes (Tableau 2).

Tableau 2 – Type de traitement et stratégies thérapeutiques employées

TYPE DE CHIMIOTHERAPIE	Témoins		Cirrhotiques		p.value
Initiation	n= 98		n= 49		
Antimétabolites	98	100%	48	98%	0,73
Sels de platine	72	73%	33	67%	
Inhibiteurs topo isomérase 1	26	27%	8	16%	
Thérapie ciblée	13	13%	6	12%	
Anti microtubule	1	1%	0	0%	
Intercalant	5	5%	1	2%	
Réévaluation 1	n= 65		n= 36		
Antimétabolites	62	95%	35	97%	0,53
Sels de platine	37	57%	23	64%	
Inhibiteurs topo isomérase 1	23	35%	6	17%	
Thérapie ciblée	13	20%	6	17%	
Anti microtubule	3	5%	1	3%	
Réévaluation 2	n=45		n=17		
Antimétabolites	39	87%	17	100%	0,67
Sels de platine	10	22%	8	47%	
Inhibiteurs topo isomérase 1	16	36%	6	35%	
Thérapie ciblée	11	24%	3	18%	
Anti microtubule	3	7%	1	6%	
Réévaluation 3	n=38		n=13		
Antimétabolites	32	84%	12	92%	0,69
Sels de platine	9	24%	3	23%	
Inhibiteurs topo isomérase 1	8	21%	6	46%	
Thérapie ciblée	11	29%	4	31%	
Anti microtubule	6	16%	1	8%	
Réévaluation 4	n=26		n=8		
Antimétabolites	23	88%	7	88%	0,71
Sels de platine	4	15%	1	13%	
Inhibiteurs topo isomérase 1	7	27%	4	50%	
Thérapie ciblée	9	35%	1	13%	
Anti microtubule	3	12%	1	13%	
Immunothérapie	1	4%	0	0%	
NOMBRE DE MOLECULES					
Initiation	n= 98		n= 49		
Monochimiothérapie	10	10%	11	22%	0,09
Bichimiothérapie	60	61%	29	59%	
Tri ou quadri-chimiothérapie	28	29%	9	18%	
Réévaluation 1	n= 65		n= 36		
Monochimiothérapie	11	17%	7	19%	0,53
Bichimiothérapie	36	55%	23	64%	
Tri ou quadri-chimiothérapie	18	28%	6	17%	
Réévaluation 2	n=45		n=17		
Monochimiothérapie	17	38%	2	12%	0,14
Bichimiothérapie	22	49%	12	71%	
Trichimiothérapie	6	13%	3	18%	
Réévaluation 3	n=38		n=13		
Monochimiothérapie	15	39%	4	31%	0,36
Bichimiothérapie	18	47%	5	38%	
Trichimiothérapie	5	13%	4	31%	
Réévaluation 4	n=26		n=8		
Monochimiothérapie	9	35%	3	38%	0,98
Bichimiothérapie	13	50%	4	50%	
Trichimiothérapie	4	15%	1	13%	

A l'initiation de la chimiothérapie, nous n'avons pas observé de différence significative entre les 2 groupes mais une tendance se dégageait à l'emploi plus fréquent d'une monothérapie en cas de cirrhose (22% vs 10% pour les témoins sans cirrhose) et à l'inverse, une moins fréquente utilisation de tri-chimiothérapie ou quadri-chimiothérapie (18% vs 29% pour les témoins sans cirrhose, χ^2 p=0,09). Sur les réévaluations successives, il est à noter une plus grande utilisation de bi-chimiothérapie dans le groupe cirrhose (64% vs 55% chez les témoins après première réévaluation ; 71% vs 49% chez les témoins après deuxième réévaluation), néanmoins sans différence statistique significative. Enfin, nous n'avons observé aucune différence significative dans le type d'agent employé, et ce sur l'ensemble des points de réévaluation.

Nous avons également étudié les doses employées dans les 2 groupes en fonction du temps (Tableau 3). A l'initiation, les patients cirrhotiques recevaient plus souvent une chimiothérapie à dose réduite (39% vs 8% dans le groupe témoin, p<0,001). Cette différence se maintenait au cours des réévaluations successives, avec une différence significative aux points de réévaluations 3 et 4 (respectivement p=0,031 et p=0,026). Globalement, près de la moitié des patients cirrhotiques étaient traités avec des doses de chimiothérapies réduites par rapport au traitement standard.

Tableau 3 – Réductions de dose durant la 1^e année de traitement de chimiothérapie

REDUCTION DE DOSE	Témoins		Cirrhotiques		p.value
Initiation	n= 98		n= 49		
non	90	92%	30	61%	
oui	8	8%	19	39%	<0,001
Réévaluation 1	n= 65		n= 36		
non	37	57%	14	39%	
oui	28	43%	22	61%	0,086
Réévaluation 2	n=45		n=17		
non	35	78%	9	53%	
oui	10	22%	8	47%	0,07
Réévaluation 3	n=38		n=13		
non	30	79%	6	46%	
oui	8	21%	7	54%	0,031
Réévaluation 4	n=26		n=8		
non	22	85%	3	38%	
oui	4	15%	5	63%	0,026

Survenue d'effets indésirables sous chimiothérapie

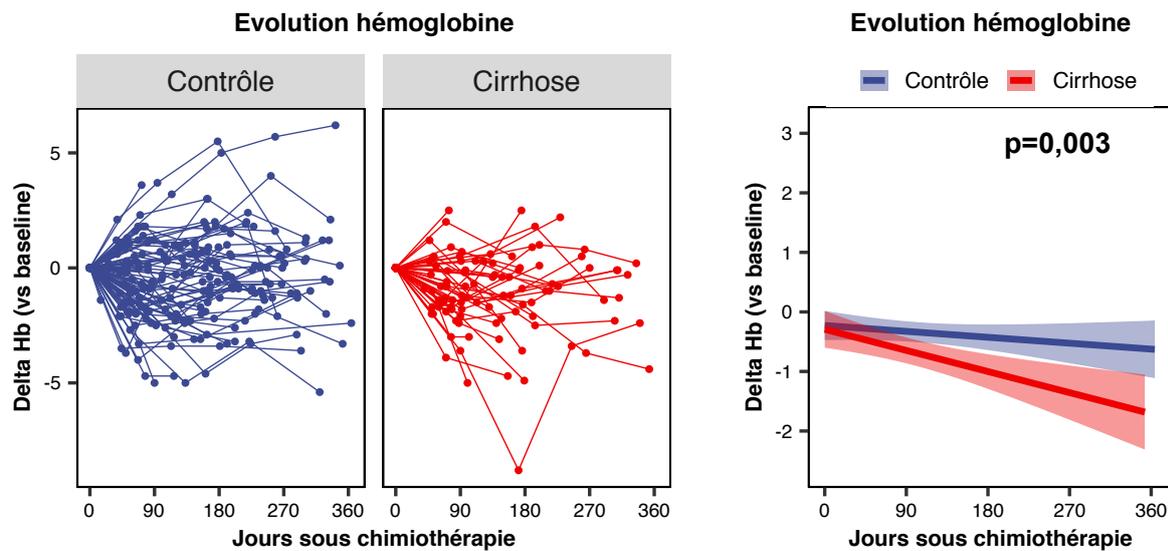
En raison de la difficulté liée à la collection rétrospective des effets indésirables mineurs, nous avons limité notre analyse de la tolérance aux effets indésirables sévères (classés grade 3 ou 4 selon le CTCAEv5.0) dans les 2 groupes. Les résultats sont présentés dans le Tableau 4. Au total, nous n'avons pas observé de différence significative sur la fréquence de survenue d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (29,6% dans le groupe témoin vs 36,7% dans le groupe cirrhose, p=0,45), notamment en termes de toxicité hématologique (4,1% dans le groupe témoin, 6,1% dans le groupe cirrhose, p=0,69), hépatique (11,2% vs 6,1%, p=0,39) ou d'asthénie sévère (15,3% vs 16,3%, p=0,45). Le taux d'arrêt de chimiothérapie pour toxicité jugée inacceptable par le médecin prescripteur était significativement plus élevé chez les patients cirrhotiques comparativement aux témoins non cirrhotiques (2% chez les témoins vs 10,2% chez les sujets cirrhotiques, p=0,04).

Tableau 4 – Toxicités sévères sous chimiothérapie

TOLERANCE		Témoins (n=98)		Cirrhotiques (n=49)		p.value
		n	%	n	%	
Toxicité hématologique G3/4	non	94	95,9%	46	93,9%	0,69
	oui	4	4,1%	3	6,1%	
Toxicité hépatique G3/4	non	87	88,8%	46	93,9%	0,39
	oui	11	11,2%	3	6,1%	
Toxicité digestive G3/4	non	94	95,9%	44	89,8%	0,16
	oui	4	4,1%	5	10,2%	
Toxicité neurologique G3/4	non	96	98,0%	49	100,0%	0,55
	oui	2	2,0%	0	0,0%	
Asthénie G3/4	non	83	84,7%	41	83,7%	1
	oui	15	15,3%	8	16,3%	
Toute toxicité grade 3/4	non	69	70,4%	31	63,3%	0,45
	oui	29	29,6%	18	36,7%	
Arrêt pour toxicité	non	96	98,0%	44	89,8%	0,04
	oui	2	2,0%	5	10,2%	

Sur le plan biologique, nous avons comparé l'évolution durant la 1^e année des paramètres suivants : leucocytes (dont neutrophiles et lymphocytes), hémoglobine, plaquettes, créatinine, AST/ALT, PAL, GGT, bilirubine, TP et INR. Le seul paramètre biologique pour lequel nous avons observé une différence significative en termes d'évolution entre les 2 groupes était l'hémoglobine ($p=0,003$), avec une différence devenant significative après environ 100 jours de traitement (Figure 2). Néanmoins, la survenue de baisse d'hémoglobine de grade 3 ou 4 n'était pas différente (1 seul patient dans le groupe cirrhose, aucun dans le groupe témoin).

Figure 2 – Décroissance du taux d'hémoglobine comparée entre les 2 groupes



Evènements de décompensation hépatique sous chimiothérapie

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'évolution de la fonction hépatique sous l'effet de la chimiothérapie parmi les patients cirrhotiques. En s'attachant à une définition clinico-biologique, nous avons observé que 4 patients ont présenté une décompensation de leur cirrhose durant la 1^e année sous chimiothérapie (soit 8,1%), dont 2 dès les 3^e premiers mois de traitement.

De manière individuelle :

- la patiente #2, femme de 73 ans à l'initiation, cirrhose mixte alcool/métabolique, Child-Pugh A6, MELD 7, à l'initiation, a été traitée pour adénocarcinome localement avancé du tiers inférieur de l'œsophage par FOLFOX (dose réduite à 75%) pour 3 cures avant radiothérapie curative. Elle n'avait jamais présenté de décompensation avant la chimiothérapie. Trois mois après la 1^e cure, elle se présente avec décompensation oedémato-ascitique, thrombose porte et infection spontanée de liquide d'ascite.

- la patiente #22, femme de 58 ans, cirrhose liée à l'alcool Child-Pugh A5, MELD 8

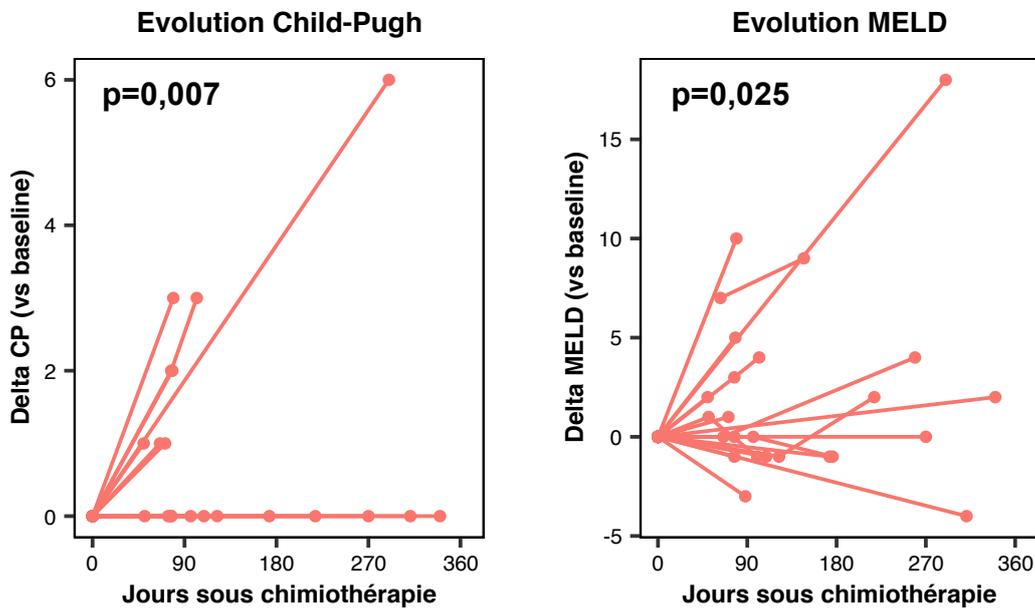
avec antécédent de décompensation oedémato-ascitique, a été traitée à partir de janvier 2013 par gemcitabine en 1^e ligne pour adénocarcinome du pancréas métastatique. Elle présente après 2 mois de traitement l'apparition d'une ascite modérée, malgré maladie tumorale stable initialement. Le tableau oedémato-ascitique et d'altération d'état général s'aggrave progressivement et la patiente décède en mai 2013.

- la patiente #30, femme de 64 ans à l'initiation, cirrhose liée à l'alcool, sans antécédent de décompensation, Child-Pugh A5 mais MELD 11, a été traitée par gemcitabine en 1^e ligne d'un adénocarcinome du pancréas métastatique, débuté en novembre 2017. Elle se présente en septembre 2018, alors stable sur le plan tumoral, avec un tableau de décompensation ictéro-oedémato-ascitique, et décède fin septembre de sa maladie hépatique.

- le patient #37, homme de 65 ans à l'initiation, avec cirrhose liée à l'alcool, Child-Pugh A6, traité par FOLFIRI-bevacizumab en mai 2016 pour récurrence métastatique d'un adénocarcinome colique (chimiothérapie adjuvante en 2013 par FOLFOX), présente une décompensation oedémato-ascitique en novembre 2017 alors que sa maladie tumorale est stable après réponse partielle, et décède en janvier 2018 de sa maladie hépatique.

Concernant l'évolution des scores de Child-Pugh et MELD, il est à noter l'absence du dosage du TP et/ou de l'INR nécessaires à leurs calculs chez 71%, 72%, 88% et 73% respectivement aux points de réévaluation 1, 2, 3 et 4. Parmi les patients évaluable, une augmentation globale du score Child-Pugh ($p=0,007$) et du score MELD ($p=0,025$, Figure 4) a été observée sous l'effet du traitement.

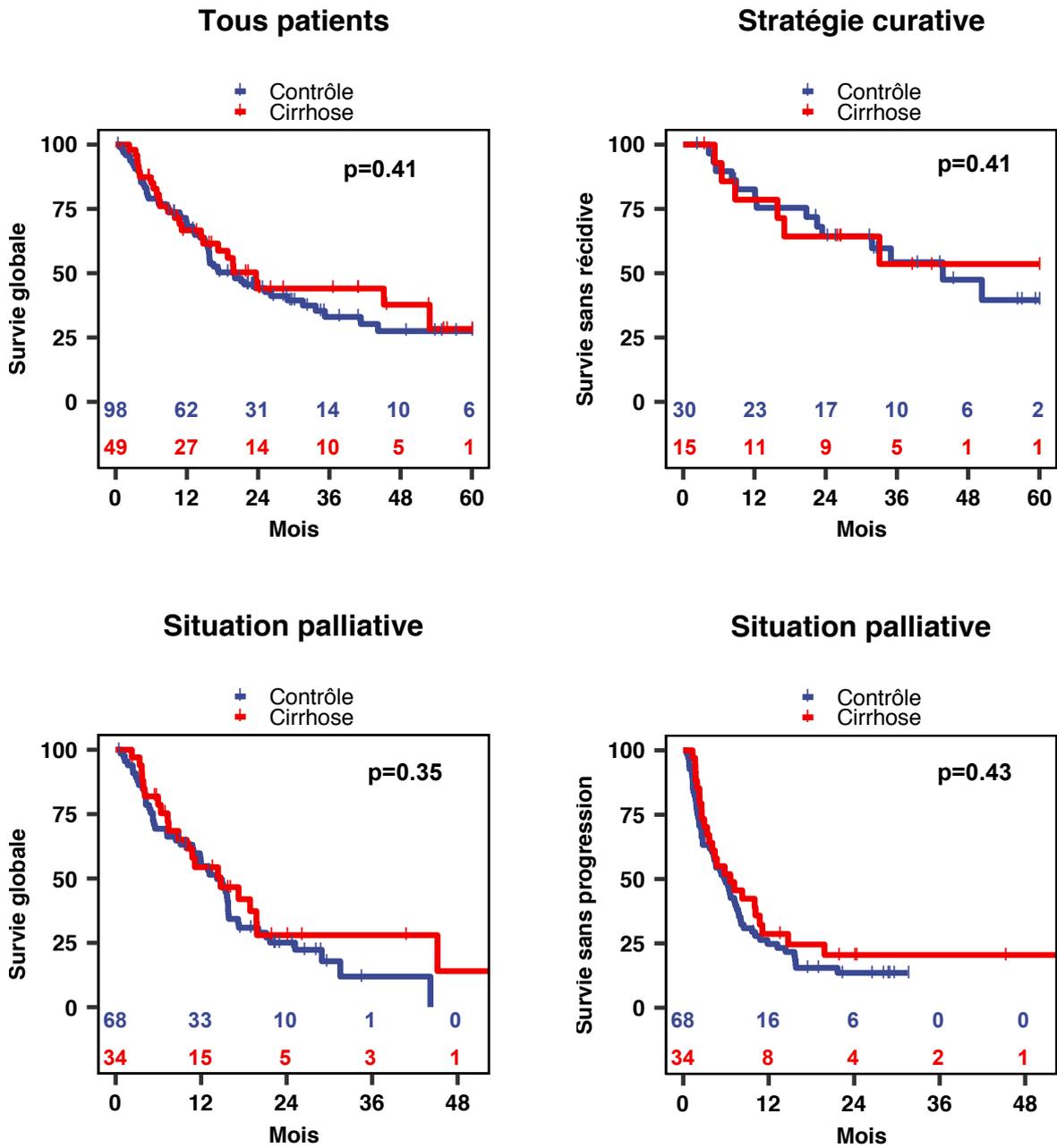
Figure 4 – Évolution par rapport à la baseline des scores de Child-Pugh et MELD chez les patients atteints de cirrhose



Comparaison des résultats oncologiques entre les 2 groupes

Etant donné les différences entre les stratégies thérapeutiques employées et le taux d'arrêt pour toxicité plus fréquent, nous avons analysé les résultats oncologiques sous traitement de chimiothérapie. De manière marquante, aucune différence significative en survie globale n'a été mise en évidence entre nos deux groupes ($p = 0,41$). Aucune différence significative en survie sans récurrence n'a été observée pour les patients traités par chimiothérapie dans le cadre d'une stratégie curative ($p=0,41$). De la même façon, aucune différence significative n'a été mise en évidence en survie globale ($p=0,35$) ou sans progression dans le sous-groupe des patients traités pour une maladie métastatique palliative ($p=0,43$).

Figure 5 – Survies sous chimiothérapie



DISCUSSION

La question de l'utilisation des chimiothérapies conventionnelles chez les patients cirrhotiques hors carcinome hépatocellulaire a été, de manière surprenante, très peu évaluée dans la littérature. A notre connaissance, notre étude constitue la plus large série de patients cirrhotiques traités par chimiothérapie conventionnelle hors carcinome hépatocellulaire.

La prise en compte de l'insuffisance hépatique comme élément d'adaptation thérapeutique en cas de chimiothérapie a été essentiellement abordée dans le contexte d'envahissement métastatique hépatique (14, 33). Cependant, la fonction hépatique est un terme « chapeau » qui regroupe de nombreuses fonctions physiologiques qui peuvent être affectées de manière différente selon l'atteinte tissulaire hépatique, et l'utilisation d'échelles (comme celle du NCI-ODWG (34), basée sur les taux conjoints de bilirubine et d'aspartate amino-transférase) n'est pas validée pour guider l'adaptation posologique chez les patients atteints de cirrhose. Les études pharmacologiques dédiées sont limitées car ces patients sont exclus du développement thérapeutique précoce hors CHC, et les données animales sont également rares (35). Seule une tentative d'algorithme décisionnel prenant en compte le degré de dysfonction hépatique a été proposé chez les patients cirrhotiques. Cet algorithme s'appuie sur des faibles données de la littérature et n'a pas été validé (15). Brièvement, les auteurs suggéraient que les patients avec une cirrhose Child-Pugh A ou Child-Pugh B sans ascite clinique pouvaient recevoir des traitements cytotoxiques. Les patients avec une cirrhose décompensée Child-Pugh C se voyaient proposer les meilleurs soins de confort.

En accord avec la pauvreté de la littérature sur le sujet, notre étude met en évidence une attitude empirique conservatrice dans le traitement de ces patients, avec notamment de fréquentes réductions de dose dès la prescription initiale, et une tendance à un plus faible emploi de combinaisons thérapeutiques, ceci même dans une population présentant de manière très prédominante une cirrhose compensée, sans antécédent de décompensation. Notre analyse montre que la tolérance de la chimiothérapie reste correcte sans majoration d'effets indésirables graves dans cette population, en accord avec les données observées dans les essais évaluant la chimiothérapie pour carcinome hépatocellulaire (21-24). A titre d'exemple, dans ces essais, le taux d'évènement hématologique de grade 3 ou 4 était de 12 à 24% contre 6,1% dans notre étude, bien que la comparaison soit limitée par la différence dans le type de chimiothérapie administrée et avec une sévérité plus importante de la maladie hépatique dans les études sur carcinome hépatocellulaire.

Par ailleurs, la décroissance plus marquée de l'hémoglobine chez les patients cirrhotiques ne semble pas avoir d'impact clinique. Sur ce point, en l'absence de dosage pharmacocinétique dédié, notre étude ne permet pas de faire la distinction dans cette toxicité spécifique entre l'hypersplénisme observé chez les patients cirrhotiques et l'augmentation de la biodisponibilité de l'agent anticancéreux. Enfin, un autre élément notable est la plus grande fréquence d'arrêt pour « toxicité inacceptable » malgré un taux d'effets indésirables de grade 3 ou 4 similaire, pouvant suggérer une subjectivité dans la décision d'arrêt et une attitude d'extrême prudence. De manière rassurante, l'attitude conservatrice adoptée ne semble pas engendrer de conséquence oncologique majeure mais ces résultats sont à confirmer dans une plus grande série et de manière prospective.

Nous avons également tenté d'étudier les conséquences hépatiques de la chimiothérapie chez les patients atteints de cirrhose. Deux éléments limitent cette évaluation : d'une part un suivi non spécifique au niveau clinique ou biologique, avec par exemple un bilan de coagulation non réalisé dans près de 75% des cas ; d'autre part, la prédominance de patients avec cirrhose compensée Child-Pugh A, avec un faible nombre de sujets Child-Pugh B (9%) ou avec antécédent de décompensation (8%). Alors que le pronostic des patients avec cirrhose décompensée Child-Pugh C est essentiellement porté par la sévérité de l'atteinte hépatique, et qu'en accord, ces patients ne bénéficient que de soins de support pour leur atteinte oncologique, l'évaluation de la place de la chimiothérapie devrait faire l'objet d'études dédiées chez les patients de sévérité intermédiaire, à l'instar du sorafenib chez les patients cirrhotiques Child-Pugh B atteints de carcinome hépatocellulaire (36).

L'effectif limité et hétérogène de notre étude, bien que le plus large décrit à ce jour sur le sujet, illustre la difficulté de l'étude rétrospective et pauci-centrique de cette question. Trois points théoriques étaient à craindre concernant la sous-identification de patients cirrhotiques :

- 1) l'imprécision du codage des maladies hépatiques chroniques, nécessitant de faire la part entre ce qui relève de l'étiologie ou ce qui relève de la sévérité de l'atteinte ;
- 2) une possible sous-identification de la cirrhose compensée dans la population générale, même en présence de facteurs de risque tels que la consommation excessive d'alcool ou la présence d'un syndrome métabolique. La question du dépistage en population générale de la fibrose avancée fait l'objet de nombreux travaux dans la communauté hépatologique (37-39). Celle du dépistage avant

initiation d'un traitement anticancéreux possiblement hépatotoxique ou à risque de modification pharmacocinétique devrait être posée en cas de facteur de risque ;

3) la sous-déclaration de l'antécédent de cirrhose dans les résumés d'histoire médicale en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Afin de maximiser le recrutement, nous avons tenté d'identifier des patients supplémentaires sur les bases de données regroupant les fiches de RCP des centres participants et avons malheureusement observé un nombre très faible de patients déclarés sur la période concernée, justifiant l'utilisation de l'extraction des données PMSI. Malgré ces difficultés et à titre d'exemple, l'extraction PMSI a identifié 30 patients cirrhotiques (CHC inclus) traités au CHU de Lille sur une période d'inclusion de 6 ans. Ce chiffre est à rapporter à une population totale traitée d'environ 4000 patients sur la même période, soit une prévalence de 750 cas/100000 personnes. Celle-ci est supérieure à la prévalence de la cirrhose en France estimée à 200 à 330 cas/100000 habitants, dont 70% seraient au stade compensé (4), illustrant malheureusement la situation épidémiologique de la Région Hauts-de-France ainsi que le recouvrement en termes de facteurs de risque entre cirrhose et certains cancers digestifs. Malgré ces conditions, il apparaît que seule une étude multicentrique permettrait la constitution d'un effectif suffisant pour traiter la question du risque de décompensation de la maladie hépatique.

En conclusion, notre étude suggère la sécurité de la chimiothérapie conventionnelle chez les patients cirrhotiques compensés par le biais d'une stratégie conservatrice. Etant donné la concentration des événements dans les trois premiers mois, notre étude suggère l'intérêt d'une approche initiale selon la stratégie du « step-up », avec réajustement des doses à la première réévaluation en cas de

bonne tolérance. L'impact de la chimiothérapie sur l'histoire naturelle de la cirrhose, en particulier en cas d'antécédent de décompensation ou de cirrhose Child-Pugh B, nécessitera des études prospectives spécifiques incluant ces patients dans un cadre sécurisé. Dans l'attente de ces données, la décision d'initiation de la chimiothérapie et le suivi de la maladie hépatique doit relever d'une prise en charge conjointe entre l'oncologue et l'hépatologue.

PERSPECTIVES

Afin de pallier aux limites inhérentes à ce travail rétrospectif, nous avons mis en place sur les sites du CHU de Lille et du Centre Oscar Lambret l'étude observationnelle prospective CHIMIOSE (NCT04179773), avec un élargissement prévu à différents centres hospitaliers généraux de la Région.

Cette étude prospective se décompose en 2 parties :

- Partie A : étude transversale, portant sur l'intégralité des patients présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire des tumeurs digestives et ORL des deux centres, dont les objectifs sont d'estimer la prévalence de la cirrhose chez les patients évalués pour cancer digestif ou ORL, et d'évaluer l'influence de la présence d'une cirrhose et de sa sévérité sur l'attribution thérapeutique décidée en RCP. Afin de limiter le sous-diagnostic de la cirrhose, nous prévoyons un dépistage ciblé systématique de la fibrose avancée par le calcul du score Fib-4, marqueur non-invasif utilisant des paramètres biologiques standard, chez tous les patients adressés en oncologie pour initiation de chimiothérapie présentant des facteurs de risque de maladie hépatique chronique, plus ou moins complétée par la réalisation d'une élastographie hépatique en cas de valeur suspecte. De même, nous suggérons de manière systématique une consultation d'hépatologie dédiée pour valider la chimiothérapie chez les patients cirrhotiques présentant un antécédent de décompensation, des signes d'hypertension portale ou une cirrhose classée Child-Pugh B.
- Partie B : étude de cohorte exposés/non-exposés portant sur les patients bénéficiant d'une première cure de chimiothérapie conventionnelle initiée en hôpital de jour d'oncologie (*safety population*). Les sujets exposés seront tous les patients

avec cirrhose, inclus de manière consécutive. Les sujets non-exposés seront les patients non cirrhotiques. Ils seront sélectionnés de manière non-consécutive selon les critères d'appariement aux sujets exposés suivants : âge (± 5 ans), type de cancer (digestif versus ORL), objectif thérapeutique (curatif versus palliatif). Deux sujets non-exposés seront sélectionnés pour un sujet exposé. Tous les patients feront l'objet d'un suivi standardisé et spécifique de la maladie hépatique avec la collection à date fixe des variables cliniques et biologiques d'intérêt.

BIBLIOGRAPHIE

1. Obradovic I, Douchet M. Focus. Perceptions et comportements vis-à-vis de l'alcool à l'adolescence : connaître les contextes et les motivations d'usage pour agir efficacement. Bull Epidémiol Heb. 2019; 2019;(5-6):116-7.
2. Matta J, Zins M, Feral-Pierssens A, Carette C, Ozguler A, Goldberg M, et al. Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte CONSTANCES. Bull Epidémiol Heb. 2016;(35-36):640-6.
3. Brouard C, Saboni L, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB, et al. HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: contribution to the new French screening strategy. BMC Infect Dis. 2019;19(1):896.
4. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/cirrhose>.
5. Marant-Micallef C, Shield K, Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G, et al. Approche et méthodologie générale pour l'estimation des cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/21/2018_21_1.html. Bull Epidémiol Heb. 2018;(21):432-42. .
6. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention 2020.
7. Kalaitzakis E, Gunnarsdottir SA, Josefsson A, Bjornsson E. Increased risk for malignant neoplasms among patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(2):168-74.
8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84.

9. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97 e10.
10. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21.
11. Kim GA, Lee HC, Choe J, Kim MJ, Lee MJ, Chang HS, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol*. 2017.
12. Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, Ait Ahmed M, Allam S, Marcellin P, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology*. 2015;62(3):737-50.
13. Allaire M, Nahon P, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, et al. Extrahepatic cancers are the leading cause of death in patients achieving hepatitis B virus control or hepatitis C virus eradication. *Hepatology*. 2018;68(4):1245-59.
14. Field KM, Michael M. Part II: Liver function in oncology: towards safer chemotherapy use. *Lancet Oncol*. 2008;9(12):1181-90.
15. Cabibbo G, Palmeri L, Palmeri S, Craxi A. Should cirrhosis change our attitude towards treating non-hepatic cancer? *Liver Int*. 2012;32(1):21-7.
16. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, Hollis D, Mani S, Hawkins M, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *J Clin Oncol*. 2000;18(14):2780-7.
17. Synold TW, Takimoto CH, Doroshow JH, Gandara D, Mani S, Remick SC, et al. Dose-escalating and pharmacologic study of oxaliplatin in adult cancer patients

with impaired hepatic function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study. Clin Cancer Res. 2007;13(12):3660-6.

18. Raymond E, Boige V, Faivre S, Sanderink GJ, Rixe O, Vernillet L, et al. Dosage adjustment and pharmacokinetic profile of irinotecan in cancer patients with hepatic dysfunction. J Clin Oncol. 2002;20(21):4303-12.

19. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, Brown TD, Jahan TM, Batist G, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of paclitaxel in patients with hepatic dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9264. J Clin Oncol. 1998;16(5):1811-9.

20. <https://www.ddi-predictor.org/predictor/cirrhosis>

21. Asnacios A, Fartoux L, Romano O, Tesmoingt C, Louafi SS, Mansoubakht T, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter phase 2 study. Cancer. 2008;112(12):2733-9.

22. Coriat R, Mir O, Cessot A, Brezault C, Ropert S, Durand JP, et al. Feasibility of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX-4) in cirrhotic or liver transplant patients: experience in a cohort of advanced hepatocellular carcinoma patients. Invest New Drugs. 2012;30(1):376-81.

23. Boige V, Raoul JL, Pignon JP, Bouche O, Blanc JF, Dahan L, et al. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial. Br J Cancer. 2007;97(7):862-7.

24. Zaanani A, Williet N, Hebbar M, Dabakuyo TS, Fartoux L, Mansoubakht T, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGEO study. J Hepatol. 2013;58(1):81-8.

25. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based

chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(3):460-6.

26. Vigano L, Capussotti L, De Rosa G, De Saussure WO, Mentha G, Rubbia-Brandt L. Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival. *Ann Surg.* 2013;258(5):731-40; discussion 41-2.

27. Wicherts DA, de Haas RJ, Sebagh M, Ciacio O, Levi F, Paule B, et al. Regenerative nodular hyperplasia of the liver related to chemotherapy: impact on outcome of liver surgery for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(3):659-69.

28. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(13):4287-99.

29. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):278-86.

30. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2065-72.

31. Yamashita S, Shindoh J, Mizuno T, Chun YS, Conrad C, Aloia TA, et al. Hepatic atrophy following preoperative chemotherapy predicts hepatic insufficiency after resection of colorectal liver metastases. *J Hepatol.* 2017.

32. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2006;243(1):1-7.
33. Field KM, Dow C, Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. *Lancet Oncol.* 2008;9(11):1092-101.
34. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/docs/hepatic_dysfunction_v3.doc
35. Nagata M, Hidaka Y, Hatakeyama K, Kawano Y, Iwakiri T, Okumura M, et al. Hepatic fibrosis does not affect the pharmacokinetics of 5-fluorouracil in rats. *Biopharm Drug Dispos.* 2011;32(2):126-30.
36. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol.* 2016;65(6):1140-7.
37. Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V, Anty R, Francque S, Salmon D, et al. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;66(6):1158-65.
38. Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, Nahon P, Moreno C, Boursier J, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(9):614-25.
39. AFEF. Association Française pour l'Etude du Foie: Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. 2020.

AUTEUR : BERTEZ Marlène

Date de soutenance : 16 octobre 2020

Titre de la thèse : Influence de la présence d'une cirrhose en cas de chimiothérapie conventionnelle pour cancer digestif - étude observationnelle rétrospective

Thèse - Médecine – Lille 2020

Cadre de classement : Hépatologie, oncologie

DES + spécialité : DES d'Hépatogastroentérologie

Mots-clés : Cancer, chimiothérapie, cirrhose, toxicité, décompensation

Introduction. Malgré le recouvrement épidémiologique entre cirrhose et cancers digestifs par le biais de facteurs de risque communs, l'impact de la cirrhose sur la prise en charge oncologique et l'impact de la chimiothérapie sur l'histoire naturelle de la cirrhose ont été peu étudiés.

Patients et méthodes. Etude comparative, observationnelle, rétrospective et multicentrique sur 3 centres de la région Hauts de France, portant sur les patients traités en hôpital de jour de chimiothérapie pour un cancer digestif hors carcinome hépatocellulaire de janvier 2013 à décembre 2018. Tous les patients cirrhotiques identifiés par extraction de données issues du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PSMI) ont été inclus et appariés 1 : 2 sur l'âge, la localisation tumorale primitive et l'indication thérapeutique à des témoins non cirrhotiques. Les données de toxicité médicamenteuse (survenue d'effets indésirables selon l'échelle CTCAE v5.0), ainsi que les événements oncologiques (survie globale, sans récurrence et sans progression) et hépatiques (décompensation de cirrhose, évolution biologique) ont été recueillis.

Résultats. 49 patients cirrhotiques et 98 témoins appariés ont été inclus. La majorité des patients avaient une cirrhose compensée (Child-Pugh A 90%, 8% d'antécédent de décompensation). Les patients cirrhotiques étaient plus fréquemment traités par monothérapie à l'initiation (22 vs 10%, $p=0,08$), par des doses plus fréquemment réduites (8% vs 39%, $p<0,001$), avec arrêt de traitement pour toxicité plus fréquent (10% vs 2%, $p=0,04$), malgré un taux d'évènement de grade 3/4 comparable (37% vs 30%, $p=0,45$), à l'exception d'une baisse plus prononcée de l'hémoglobine ($p=0,003$). Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes que ce soit en survie globale ($p=0,41$), en survie sans récurrence pour les traitements néo adjuvants et adjuvants ($p=0,41$) et en survie sans progression pour les patients métastatiques ($p = 0,35$). Près de 75% des patients cirrhotiques ne bénéficient pas du suivi de leur bilan de coagulation sous chimiothérapie. 4 patients sur 49 (8%) ont présenté une décompensation hépatique avec décès attribuable à la cirrhose moins d'1 an après initiation de la chimiothérapie.

Conclusion. Les patients cirrhotiques devant bénéficier de chimiothérapie sont traités de manière empirique conservatrice. La toxicité extra-hépatique de la chimiothérapie apparaît comparable aux témoins non cirrhotiques, tout comme le pronostic oncologique. Le taux de décompensation et de mortalité hépatique n'apparaît pas négligeable et justifie la réalisation d'études dédiées.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe Mathurin

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy

Madame le Professeur Stéphanie Truant

Monsieur le Docteur Anthony Turpin

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Massih Ningarhari