

# La 16<sup>e</sup> Journée Annuelle d'Oncologie Thoracique (JAOT)

**J.-P. Sculier**

Service des Soins Intensifs et Urgences oncologiques & Oncologie thoracique,  
Institut Jules Bordet

La 16<sup>e</sup> Journée Annuelle d'Oncologie Thoracique a eu lieu à l'Institut Jules Bordet à Bruxelles le samedi 28 mars 2015. Organisée dans le cadre de l'*European Lung Cancer Working Party* par le Pr Jean-Paul Sculier, elle avait, pour thème principal : " les maladies chroniques et autres comorbidités associées au cancer bronchique ". Le cancer est une maladie chronique fréquente et cette haute fréquence a pour effet de souvent l'associer à d'autres maladies chroniques appelées comorbidités. La plupart des données que nous possédons ont été obtenues chez les patients traités sans autre maladie. L'objectif de la séance thématique était de voir l'abord thérapeutique de patients atteints d'un cancer bronchique dans le contexte d'autres pathologies graves et de voir également à quelles maladies il faut s'attendre après rémission de la maladie. La session était placée sous la présidence des Prs Anne-Pascale Meert (Bruxelles) et Jean-Jacques Lafitte (Lille, France).

Le premier exposé donné par Thierry Berghmans (Oncologie thoracique, Institut Jules Bordet) avait pour objet de revoir les principales comorbidités associées au cancer bronchique. Celles-ci sont liées au tabagisme, principal facteur de risque, et à l'âge, le cancer bronchique survenant chez des personnes plutôt âgées. Un quart des patients avec un cancer bronchique présentent au moins plusieurs comorbidités. Les principales sont la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), les maladies cardiovasculaires et le diabète sucré. On considère qu'avant l'âge de 70 ans chez l'homme, 36 % des patients atteints d'un cancer bronchique n'ont pas de comorbidité. Ce chiffre tombe à 22 % au-delà de 70 ans. Le diabète est présent dans 5 à 10 % des cas. Ces comorbidités influent sur le pronostic. En effet, le risque de décès augmente en cas de présence d'une cardiopathie ou d'une BPCO. Le score de *Charlson*, prenant en compte les comorbidités, est un facteur pronostic indépendant, significativement péjoratif pour la survie.

Le deuxième exposé a été donné par Jean-Paul Sculier (Oncologie thoracique, Institut Jules Bordet) sur les conséquences de ces comorbidités pour le traitement, en se basant sur une revue de littérature, sur les adaptations du traitement médical

anticancéreux aux différentes comorbidités. Il existe peu de données publiées dans la littérature. Les recommandations de pratique clinique ERS (*European Respiratory Society*) – ESTS (*European Society of Thoracic Surgery*) proposent, avant un traitement radical, une mise au point cardiaque basée sur une échelle de risque, un examen clinique et un électrocardiogramme. En cas de problème, une mise au point cardiologique doit être réalisée et en cas de pathologies coronaires, il faut envisager coronarographie et angioplastie. Pour le traitement médical, les données sont très limitées. Pour le diabète, la néphrotoxicité au cisplatine se trouve accrue chez les patients diabétiques avec une cardiomyopathie ischémique par rapport aux patients avec une cardiomyopathie ischémique ou une hypertension mais sans diabète et par rapport à ceux sans une de ces comorbidités. Les maladies digestives et hémato-logiques relèvent de la casuistique. Pour les maladies neurologiques, il existe de façon assez surprenante, des séries concernant la maladie de Charcot Marie Tooth. L'épilepsie a fait l'objet de bonnes revues concernant les interactions entre les médicaments antiépileptiques et chimiothérapiques. Le valproate s'avère le médicament avec le meilleur profil de sécurité. Il existe également très peu de données concernant les maladies systémiques associées à un cancer bronchique. Pour l'obésité, il convient de ne pas limiter à un poids théorique les doses de chimiothérapie mais d'appliquer les mêmes règles que pour les patients non obèses. Les maladies hépatiques, les maladies rénales et les maladies pulmonaires ont fait l'objet d'exposés particuliers. De cette revue de littérature, il apparaît que la plupart des données sont basées sur des cas cliniques ou des avis d'experts et qu'il conviendrait d'améliorer nos connaissances par des études prospectives et des registres multicentriques basés sur les principes de la médecine factuelle.

Elisabeth Quoix (HU de Strasbourg, France) a couvert les maladies pulmonaires chroniques. Il existe des données pour la BPCO et les pneumopathies interstitielles diffuses. La BPCO est connue comme un facteur de mauvais pronostic et des recommandations ERS – ESTS ont été faites pour l'opérabilité, basées sur les épreuves fonctionnelles respiratoires et une

épreuve d'effort avec mesure de la consommation maximale d'oxygène. Il existe un risque d'exacerbation des pneumopathies interstitielles diffuses suite à l'administration d'une chimiothérapie. Ce risque est particulièrement lié à certains agents comme le docétaxel, le pémétréxed et le crizotinib. La radiothérapie est aussi susceptible d'entraîner des pneumonies radiques importantes en cas de pneumopathies interstitielles diffuses infra-cliniques.

Michel Biour (Faculté de Médecine Saint-Antoine, Paris) a revu le problème de comorbidités hépatiques. Après avoir rappelé des notions de pharmacologie, il a passé en revue les sources d'information concernant l'adaptation des médicaments anticancéreux, à savoir les informations venant du monde industriel, les dosages avec suivi thérapeutique et la littérature internationale qui se résume souvent à de la casuistique. Une série d'agents ne nécessitent pas d'adaptation posologique comme le cisplatine, le carboplatine ou l'étoposide. Pour d'autres, il n'y a aucune donnée, comme le bévacicumab. L'irinotécan peut être l'objet d'un syndrome rétionnel et il convient de l'utiliser avec prudence. Les données concernant le docétaxel ne sont pas claires. Le géfitinib peut entraîner de l'hépatotoxicité et s'avérer toxique en cas d'insuffisance hépatique. L'auteur a recommandé le site " hepatox ", mis mensuellement à jour et prodiguant des recommandations pour 1.389 principes actifs basés sur plus de 18.000 références bibliographiques en accès libre sur internet.

Vincent Launay-Vacher (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris) a couvert le problème de l'insuffisance rénale. Après avoir revu la toxicité rénale des principaux anticancéreux utilisés en oncologie thoracique, l'orateur a abordé le problème de l'adaptation des doses à envisager en cas d'insuffisance rénale chronique. C'est un problème fréquent chez le patient atteint de cancer et on estime qu'il y a une diminution de la clairance de créatinine chez un peu plus de 10 % des malades atteints d'un cancer du poumon. Il faut savoir que tous les médicaments peuvent nécessiter une adaptation posologique quel que soit leur mode d'élimination car même pour ceux métabolisés par le foie, le métabolisme hépatique est ralenti en cas d'insuffisance rénale chronique et les toxines urémiques interfèrent avec le métabolisme des médicaments. La seule exception est le carboplatine dont la dose est ajustée au débit de filtration glomérulaire calculée par la formule de Calvert.

Le dernier exposé de la séance thématique a été donné par Virginie Westeel (CHRU de Besançon, France) sur les maladies survenant après le cancer bronchique. Elle a distingué d'abord les seconds cancers, particulièrement fréquents, en rapport avec les principales comorbidités (tabac, âge) et les traitements anticancéreux eux-mêmes. Le deuxième cancer le plus fréquent est le cancer bronchique lui-même. Le risque est de l'ordre de 15 %, d'après les données de la littérature. Le sevrage tabagique permet de réduire ce risque. On aura aussi, dans les

pathologies survenant après le traitement curatif, les conséquences du traitement : insuffisance respiratoire restrictive postopératoire, douleurs postopératoires, pathologies radio-induites pulmonaires et cardiovasculaires, atteintes cérébrales cognitives particulièrement en cas d'irradiation cérébrale préventive avec notamment déclin de la mémoire. La chimiothérapie peut entraîner des problèmes de neuropathie, d'insuffisance rénale, de troubles de l'audition et de perturbations de la fertilité. Il existe aussi des conséquences liées au vécu, troubles psychologiques, troubles du sommeil, problèmes d'insertion socio-professionnelle.

La deuxième partie de la Journée a été consacrée à une table ronde sur les facteurs de risque des maladies chroniques et leur importance pour le cancer, et en particulier le cancer bronchique. L'Union Européenne va se lancer dans un vaste programme sur les maladies chroniques qui constituent une charge très importante pour notre société. Un des objectifs du plan étant d'agir sur les facteurs de risque, la table ronde avait pour propos d'en définir les principaux en cancérologie, centrés sur la cancérologie pulmonaire. Cette séance était présidée par les Pr A. Van Meerhaeghe (Charleroi) et Th. Berghmans (Bruxelles).

Après avoir introduit le sujet en rappelant le sommet européen des 3 et 4 avril 2014 sur les maladies chroniques et la rencontre de l'ECDA (*European Chronic Disease Alliance*) avec le nouveau Commissaire européen, Vytenis Andriukaitis, dont des résumés ont été publiés dans l'*European Lung Corner*, rubrique de l'*European Respiratory Journal*, J.-P. Sculier a abordé les conséquences de la pollution par le carburant, dont le diesel. Après un rappel des dix principes pour un air propre, les conséquences de la pollution par les particules fines et ultrafines ont été revues en termes de niveaux de preuve. Sur base d'une étude européenne, ayant réalisé une analyse " *poolée* " de nombreuses études cas-contrôle européennes et canadiennes, l'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer (CIRC), basée à Lyon, a classé en 2012, les produits d'échappement de moteur à diesel, comme agent carcinogène certain, augmentant significativement le risque de cancer pulmonaire. Une campagne, dans la littérature médicale, s'est dressée contre cette recommandation, par des auteurs ayant des conflits d'intérêt avec l'industrie. En 2013, l'étude ESCAPE, en *poolant* différentes études prospectives européennes, a montré que la pollution de l'air extérieur augmentait également l'incidence de cancers bronchiques et l'Agence de Lyon a classé comme carcinogène certain cette pollution extérieure. Des données récentes montrent que la pollution de l'air est associée à un risque significativement accru de mortalité. A noter également, qu'il existe un risque accru de cancer bronchique avec l'utilisation à domicile de biocombustibles, particulièrement chez les femmes et en Extrême-Orient.

La deuxième intervention est revenue à

Luc Joossens (Fondation Contre le Cancer, Bruxelles) au sujet du tabac. Le tabac est et reste la principale cause de cancer du poumon. En Belgique, sa fréquence augmente chez la femme et si le nombre de fumeurs de cigarettes se stabilise, on note une nette augmentation de la consommation de tabac à rouler. Le prix stagne en Belgique et il conviendrait d'en prévoir une augmentation significative pour réduire la consommation tabagique. La Belgique est actuellement classée mauvaise élève dans la lutte contre le tabac. Une autre mesure à prendre est l'instauration du paquet neutre comme cela est le cas en Irlande et le sera vraisemblablement bientôt en France et au Royaume-Uni.

Le troisième exposé a été donné par Henri Rochefort (Institut de Recherche de Cancérologie de Montpellier et Académie de Médecine, France) sur les perturbateurs endocriniens, le bisphénol A. L'orateur a commencé par rappeler la définition d'un perturbateur endocrinien, à savoir une molécule de synthèse de l'environnement qui mime ou modifie une fonction hormonale et qui par ce mécanisme est potentiellement pathologique sur l'organisme exposé ou sa descendance. Les produits des plastiques contenant du bisphénol A et des phtalates et utilisés notamment dans l'emballage des aliments, se sont avérés potentiellement carcinogènes, surtout pour les cancers hormonaux dépendants, comme ceux du sein et de la prostate mais également possiblement pour le poumon. Le bisphénol A est très largement utilisé et seule la France jusqu'à présent a tenté de réduire son utilisation. Les arguments pour considérer que cette substance est cancérigène repose sur des approches biologiques expérimentales, l'épidémiologie n'étant pas adaptée pour démontrer un effet retardé d'un toxique ubiquitaire sur une pathologie aussi complexe que le cancer. Ces substances peuvent porter le nom de xénoestrogènes. Un argument clinique important est l'augmentation du risque de développer un cancer du poumon en cas de traitement par hormones ovariennes chez les femmes ménopausées, comme l'a fortement suggéré un essai randomisé contre placebo.

Le dernier exposé a été donné par Isabelle Morelle (médecin du travail, Institut Bordet, Bruxelles) concernant l'amiante et les expositions chroniques professionnelles à des agents cancérigènes. Elle a rappelé les liens entre l'exposition aux fibres d'amiante et le cancer broncho-pulmonaire. Dans l'enquête réalisée à l'Institut Jules Bordet, 25 % des

cancers survenus en milieu professionnel sont liés à une exposition aux fibres d'amiante. Les autres agents repérés sont la silice, les fumées de diesel, les métaux et les hydrocarbures polycycliques aromatisés. L'orateur a souligné l'importance d'une consultation de repérage des expositions professionnelles en cas de documentation d'un cancer bronchique et a illustré cela par des exemples concrets.

Cette table ronde a été largement diffusée dans la presse écrite, notamment dans les journaux *Le Soir* et *De Morgen* et audiovisuelle par RTL-TVI.

Après la Journée Annuelle d'Oncologie Thoracique, l'ELCWP (*European Lung Cancer Working Party*) a adopté en assemblée générale, la motion suivante pour lutter contre les facteurs de risque du cancer bronchique :

Les membres de l'*European Lung Cancer Working Party* (ELCWP) réunis en Assemblée Générale notent l'importance des facteurs de risque dans la survenue des cancers et en particulier du cancer bronchique, comme rapporté lors de la table ronde organisée dans le cadre de la 16<sup>ème</sup> Journée Annuelle d'Oncologie Thoracique à l'Institut Bordet. Les facteurs de risque sont en fait communs à beaucoup de maladies chroniques mais avec une intensité variable. En ce qui concerne le cancer bronchique, le principal facteur de risque est le tabagisme actif. D'autres facteurs de risque importants sur lesquels il est possible d'agir sont le tabagisme passif, des facteurs professionnels, l'amiante et la pollution de l'air, notamment par la combustion de carburants comme le diesel.

L'ELCWP demande aux autorités de renforcer les mesures pour limiter l'impact des substances carcinogènes sur la population, dont celle des non-fumeurs. En priorité, il faut renforcer la lutte contre le tabagisme actif et l'exposition à la fumée de tabac. Des mesures plus strictes doivent être prises pour le contrôle de l'interdiction de fumer dans les espaces publics et les cafés et restaurants. En second lieu, il faut décourager l'utilisation de carburants polluants comme le diesel. Une meilleure utilisation des transports en commun peu polluants est à envisager de même qu'une augmentation significative des accises sur le diesel pour en faire le carburant le plus cher à consommer.