

La 15^e Journée Annuelle d'Oncologie Thoracique (JAOT)

J.-P. Sculier

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

La 15^e Journée Annuelle d'Oncologie Thoracique a eu lieu à l'Institut Jules Bordet à Bruxelles, le samedi 10 mai 2014. Organisée dans le cadre de l'*European Lung Cancer Working Party* par le Pr Jean-Paul Sculier, elle avait pour thème principal : " Immunité et cancer bronchique : vers une meilleure connaissance ". L'immunothérapie a fait l'objet de multiples essais infructueux pendant de nombreuses années. Des progrès récents dans la compréhension de l'immunité ont permis de mieux comprendre comment les cellules cancéreuses parvenaient à empêcher d'agir notre système immunitaire à leur encontre, ce qui permet le développement de nouvelles approches thérapeutiques très prometteuses. La séance thématique avait pour but de faire le point avant la très probable prochaine commercialisation des premiers médicaments efficaces dans ce domaine. La session a été placée sous la présidence des Prs Jean-Paul Sculier et Elisabeth Quoix (Strasbourg, France).

Le premier exposé a été donné par J.-P. Sculier (Oncologie thoracique, Institut Jules Bordet). Il avait pour but de revoir les connaissances récentes sur l'inflammation en cancérologie. L'inflammation systémique est de mauvais pronostic comme le montrent des scores pronostiques du type de celui dit de Glasgow, basés sur le taux de CRP et d'albumine circulants. Les données de la littérature sont tout-à-fait consistantes pour tout type de cancer et qu'il soit opérable, locorégional, ou au stade avancé. Il existe aussi des données spécifiques aux cancers bronchiques. Ces scores sont bien corrélés avec l'indice de performance et les symptômes généraux comme la perte de poids, la fatigue et l'inappétence. Ils sont à mettre en rapport avec les cytokines circulantes, qui représentent d'excellents marqueurs inflammatoires. L'explication de l'effet défavorable de cette inflammation proviendrait d'un échappement de la cellule cancéreuse au contrôle immunitaire qui survient dans une phase dite aiguë pour éliminer les cellules cancéreuses. Lors de l'échappement, il y aurait production de NF-KB qui entraînerait une amplification de l'inflammation avec passage à un état d'inflammation chronique responsable du syndrome inflammatoire clinique. Cette inflammation est à mettre en rapport avec l'immunité et les infiltrats lymphocytaires dans les tumeurs. De nombreuses études très récentes ont montré qu'une

série de ces marqueurs immunitaires, retrouvés dans les biopsies tumorales ont un effet pronostique favorable et d'autres un effet défavorable. Citons à titre d'exemple comme effet favorable les lymphocytes CD8+ et comme de pronostic défavorable la sécrétion d'interleukin-8.

Ceci a permis une transition vers la deuxième intervention par Daniel Olive de l'Institut Calmettes à Marseille, sur les mécanismes immunitaires contre le cancer. L'intérêt pour l'immunité anti-cancéreuse a fait l'objet d'une nouvelle stimulation par l'arrivée de vaccins anticancéreux en rapport avec des agents infectieux cancérogènes comme le HPV pour le cancer du col utérin ou les virus des hépatites pour l'hépatome. La dissection au niveau immunitaire des tumeurs a montré qu'il existait bien une réponse acquise avec accumulation de cellules à potentiel inflammatoire mais qui s'avère en pratique inefficace. On s'est rendu compte également, que chez les patients fortement immunosupprimés, comme le SIDA et les transplantations d'organes, il y avait apparition de cancers d'évolution rapide. Des antigènes ont été identifiés comme associés aux tumeurs, comme l'antigène MAGE, objet d'une large étude randomisée, intitulée *Magrit*, dans le cancer bronchique mais sans résultat positif. Ceci va dans le même sens que de nombreuses études réalisées auparavant. Cette inefficacité s'explique en partie par l'existence au niveau des cellules présentatrices de l'antigène et des cellules NK, de co-signaux de stimulation ou d'inhibition. Les co-signaux de stimulation sont des molécules d'adhésion qui permettent aux cellules effectrices d'agir sur leur cible. Les co-signaux d'inhibition sont des molécules qui neutralisent la réponse immunitaire. Certaines de ces molécules, qui semblent assez nombreuses, ont été identifiées et ont fait l'objet de recherches plus spécifiques comme le PD-1 et CTLA-4.

Le troisième exposé a été donné par Alexis Cortot de l'hôpital Calmette du CHRU de Lille. Il visait à faire le point sur l'auto-immunité dans le contexte des affections néoplasiques. Cette auto-immunité est un phénomène connu de longue date, représentant en fait un argument clinique pour penser que l'immunité a un rôle important dans le contexte du

développement du cancer. Le présentateur a d'abord revu les associations les plus typiques entre certains cancers et certaines maladies immunitaires comme les lymphomes et la maladie de Gougerot-Sjögren ou la sclérodermie et le cancer du poumon. Les syndromes paranéoplasiques ont été également revus. Ils sont assez fréquents dans les cancers bronchiques à petites cellules dont beaucoup donnent des syndromes neurologiques particulièrement invalidants. Les thymomes sont également connus pour leur association avec la myasthénie.

La dernière intervention de la matinée a été faite par Eric Tartour de l'hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris. Il avait comme objet de décrire les avancées très récentes en immunothérapie, tout particulièrement dans le contexte des cancers bronchiques. Ont d'abord été revus les vaccins anticancéreux, basés sur la présence dans les tumeurs d'une part d'antigènes tumoraux associés comme MAGE qui est une protéine d'origine fœtale exprimée dans près de la moitié des tumeurs pulmonaires. Malgré des éléments de réponse favorable, d'un point de vue immunitaire dans les essais préliminaires, une grande étude randomisée de phase III (*Magrit*) s'avère donner des résultats négatifs avec absence d'amélioration de la survie chez les patients porteurs d'une tumeur et opérés. Le deuxième axe développé est l'utilisation d'anticorps dirigés contre les co-inhibiteurs de la réponse immunitaire. Ces anticorps ont été initialement développés en clinique dans le contexte du mélanome avec des résultats forts intéressants. Les principaux anticorps utilisés sont des anticorps anti-PD-1 et anti-CTLA-4. Ils ont été donnés à des patients atteints de cancer bronchique dans des études de phase I. Ces patients portaient des tumeurs déjà multi-traitées et on a observé près de 20 % de réponses objectives dont certaines de longue durée. Ceci a encouragé la mise en route d'essais cliniques de phase III et devrait, dans un avenir relativement proche, changer l'abord thérapeutique des cancers bronchiques non à petites cellules au stade avancé et puis peut-être également à des stades plus précoces.

La deuxième partie de la journée a été consacrée à une table ronde sur la cigarette électronique. L'idée était de savoir s'il fallait l'interdire. En effet, la cigarette électronique s'est introduite dans les habitudes de consommation dans de nombreux pays européens alors que ses effets sont mal connus. La récente révision de la directive européenne sur le tabac a entraîné de vifs débats à son sujet et un certain nombre de questions se posent au sujet, notamment, de son innocuité et de son utilisation comme méthode de sevrage du tabagisme. La table ronde visait à faire le point sur cette question, elle était placée sous la présidence de Jean-Jacques Lafitte (Lille) et Thierry Berghmans (Institut Jules Bordet). Différents points ont été abordés avant la discussion.

Corinne Vannimenus-Hayem (Lille) a fait le point sur les données des études. Il existe, en fait, très peu d'études publiées jusqu'à présent et la plupart sont

des enquêtes. Une étude a été publiée en 2013 sur le sevrage comparant la cigarette électronique et les patches avec des résultats relativement similaires. Des données très préliminaires suggèrent un intérêt chez le schizophrène qui fume. Les schizophrènes sont en effet des patients qui n'ont aucune motivation pour arrêter de fumer. De nombreuses enquêtes ont été conduites pour voir les habitudes des fumeurs par rapport à la cigarette électronique. Les résultats semblent assez contradictoires.

Pierre Bartsch du CHU de Liège et de la FARES a fait le point sur la situation en Belgique. Les cigarettes électroniques sans nicotine y sont en vente libre tandis que celles avec nicotine sont interdites par la loi. Pour le sevrage, il faudra avoir des cigarettes disposant d'une autorisation de mise sur le marché avec un enregistrement auprès de l'EMA, ce qui n'est pas disponible. Les cigarettes électroniques sont interdites dans les espaces publics tout comme le tabac.

Gérard Mathern de l'Institut Rhône-Alpes Auvergne de tabacologie de Lyon a présenté la situation en France, qui est différente de celle de la Belgique. En France, la cigarette électronique est un produit de consommation courant, différent du tabac ou des produits médicaux qui ont une législation propre. En bref, tout est permis, il y a d'ailleurs des boutiques spécialisées, souvent en réseau, pour promouvoir la consommation de cigarettes électroniques.

Bertrand Dautzenberg du CHU La Pitié-Salpêtrière à Paris, a présenté son opinion sur la cigarette électronique qui pourrait être une solution radicale contre le tabac à condition qu'elle soit encadrée. En effet, en France, on voit une nette augmentation de la consommation de cigarettes électroniques alors que la vente de tabac et des produits de sevrage du tabac diminue de façon assez notable.

Enfin, Luk Joossens, expert en prévention du tabagisme de Bruxelles, a résumé la directive européenne qui a été publiée le 29 avril 2014 et qui sera applicable le 20 mai 2016 avec une phase transitoire d'un an. La concentration en nicotine des cigarettes électroniques pourrait être considérée comme un médicament de sevrage si elle est supérieure à 20 mg par dose. En dessous, le produit n'est pas considéré comme un médicament mais reste soumis aux mêmes interdictions que le tabac, pour la présentation, la publicité, la vente aux jeunes. L'énorme problème avec la cigarette électronique est d'éviter qu'elle permette par sa consommation par les jeunes leur entrée vers la consommation du tabac. Dans cette dernière circonstance, on aggraverait la situation. Par contre, si la cigarette électronique remplace le tabac, on devrait voir une nette diminution des maladies et des décès liés à la cigarette ordinaire.

Cette table ronde a été largement diffusée dans les médias, notamment à la RTBF et dans le journal Le Soir.