

La 17^e Journée Annuelle d'Oncologie Thoracique (JAOT)

J.-P. Sculier

Services des Soins intensifs et Urgences oncologiques & Oncologie Thoracique,
Institut Jules Bordet

La 17^e Journée Annuelle d'Oncologie thoracique a eu lieu à l'Institut Jules Bordet à Bruxelles, le samedi 23 avril 2016. Organisée dans le cadre de l'*European Lung Cancer Working Party* par le Pr J.-P. Sculier, elle a pu se tenir avec le succès habituel malgré les suites des attentats terroristes de Bruxelles ayant imposé une adaptation du programme à cause des difficultés de voyage pour certains orateurs. Plus de 80 personnes ont assisté à cette journée dont le thème principal était l'évolution vers une médecine de précision en oncologie thoracique. L'idée était de montrer comment les théories sur l'origine du cancer peuvent influencer la recherche thérapeutique. La session était placée sous la présidence des Professeurs J.-P. Sculier (Bruxelles) et J.-J. Lafitte (Lille, France).

Le premier exposé par E. Solary (Institut Gustave Roussy, Villejuif) avait pour objet de présenter le cancer comme une maladie des gènes. L'approche réductionniste, réduisant le développement du cancer à une cellule malade à cause d'altérations de son ADN, l'amenant à proliférer de façon clonale, remonte à 1953. Les mutations ont été mises en évidence au cours des années 1970, avec identification du premier oncogène et puis du premier gène suppresseur de tumeurs. Cela a conduit à la théorie dite réductionniste sur laquelle est basée la médecine personnalisée visant à cibler spécifiquement des anomalies génétiques induites. Cependant, le nombre de variants somatiques dans les tumeurs humaines est très hétérogène, c'est les tumeurs pédiatriques qui ont le moins de mutations et les tumeurs soumises à des expositions toxiques comme les tumeurs pulmonaires qui en ont le plus. Lors de l'expansion clonale, des mutations secondaires peuvent apparaître, générant de nouveaux clones, pouvant être responsables d'agressivité ou de résistance tumorale. Une question importante est l'origine de la naissance des cellules tumorales, à savoir au niveau de cellules-souches ou d'autres cellules. D'importantes recherches visent à déterminer la cellule progénitrice qui a des propriétés de type "cellules-souches". Une mutation donnée peut avoir des effets différents d'une cellule à l'autre et d'un cancer à l'autre. Les effets d'une variation génétique peuvent être bénéfiques, neutres ou délétères, en fonction du contexte génétique, de l'environnement cellulaire et des interactions entre ces deux

phénomènes. L'ordre des mutations peut également affecter le phénotype. Ces phénomènes sont mieux étudiés dans les hémopathies malignes vu qu'il est plus facile d'accéder à du matériel tumoral. Il faut noter également que des cellules normales peuvent avoir de nombreuses mutations comme c'est le cas dans la peau. On s'intéresse également de plus en plus à l'apport de l'épigénétique pour expliquer la complexité des phénomènes, ainsi les épéndymomes, tumeurs rares, n'ont pas de mutations détectées au niveau de leur ADN. Dans certaines hémopathies, les médicaments hypométhylants ne réduisent pas la charge allélique des mutations et ne préviennent pas l'évolution génétique du clone leucémique même s'ils améliorent le pronostic du patient. Il semble que le clone tumoral ne peut se développer que dans un environnement permissif. Ceci suggère sa haute importance dans le développement des cancers. Le traitement d'une tumeur peut également favoriser l'émergence d'une autre tumeur par sélection darwinienne. En conclusion, si certaines hémopathies répondent à des modèles simples avec une vision réductionniste acceptable, pour d'autres maladies comme le cancer bronchique, la situation est beaucoup plus hétérogène et complexe et il faut une vision holistique pour tenter de comprendre leur développement. La thérapeutique devrait cibler non seulement le clone malin mais son environnement également.

Le deuxième exposé, consacré aux thérapies ciblées comme traitement du cancer bronchique, a été donné par T. Berghmans (Institut Jules Bordet). Depuis l'identification de mutations activatrices du gène EGFR en 2004, on a vu le développement de thérapies ciblées par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) (gefinitib, erlotinib, afatinib, etc.). D'autres anomalies de l'ADN, des réarrangements génétiques au niveau d'ALK et de ROS-1 ont fait également l'objet de développements thérapeutiques par d'autres ITK (crizotinib, ceritinib). Les phénomènes de résistance qui s'installent lors de l'administration de ces thérapeutiques sont également mieux connus et différentes approches thérapeutiques sont en développement avec notamment des ITK résistants. Il faut cependant noter que si ces traitements peuvent entraîner un haut taux de rémission, tôt ou tard la rechute va s'installer et l'évolution se fera vers le décès du patient.

Le troisième exposé de la matinée a été donné par J.-P. Sculier (Institut Jules Bordet) sur l'apparition des nouvelles immunothérapies dans le traitement du cancer bronchique. Après avoir revu les notions classiques de la réponse immunitaire dans les cancers broncho-pulmonaires, on a longtemps considéré que celle-ci était insuffisante, même si toutes les données n'allaient pas dans ce sens, on s'est récemment rendu compte que cette réponse était inhibée. Ces découvertes ont été faites par un immunologiste américain, J. P. Allison, sur base de travaux développés par une unité INSERM travaillant à Marseille en France, qui avait identifié les antigènes associés aux lymphocytes T cytotoxiques. Allison a compris le rôle d'un de ces antigènes, le CTLA-4. En fait, cet antigène verrouille l'immunité anti-tumorale. Allison a développé des anticorps contre cet antigène qui ont débloqué l'immunité et eu un effet anti-tumoral. Cette constatation expérimentale s'est confirmée chez l'homme dans le traitement du mélanome. D'autres inhibiteurs ont été identifiés, notamment le système PD-1/PD-L1 appelé en anglais *check points*. Un développement important a eu lieu en cancérologie pulmonaire avec en 2015, l'autorisation par l'agence européenne du médicament, du premier agent, le nivolumab qui est un anticorps anti-PD-1. Les essais cliniques ont montré un effet en deuxième ligne dans l'épithélioma épidermoïde, supérieur au docetaxel actuellement considéré comme traitement standard de rattrapage. Cet effet se manifeste par une amélioration significative de la survie. Un phénomène de même ordre apparaît également pour les adénocarcinomes. D'autres agents ont été développés, notamment contre le PD-1 et le CTLA-4. De grands espoirs reposent sur ces nouvelles thérapeutiques. Cependant, les résultats doivent être confirmés au long cours et il faut noter qu'il y a des phénomènes de toxicité importante de type auto-immun, notamment des colites graves et des réactivations de toute une série de maladies auto-immunes.

Le dernier exposé de la matinée a été donné par J.-J. Kupiec (Ecole normale supérieure, Paris) pour présenter une autre vue du cancer basée sur l'expression stochastique des gènes. Dans une première partie, l'auteur a montré les limites du paradigme réductionniste en biologie et dans le développement du cancer. Il en a expliqué l'origine et montré que si au départ tout est basé sur des interactions stéréospécifiques que l'on pourrait appeler un système clé sur porte, il s'est avéré que ce modèle ne permettait pas d'expliquer l'ensemble des phénomènes biologiques car les protéines ne sont pas stéréospécifiques dans leurs interactions. Il existe des réseaux de connectivités complexes, ce qui amène à repenser des modèles théoriques de la biologie. On peut prédire l'existence de phénomènes probabilistes, basés sur une approche du hasard ou stochastique. En effet, plusieurs combinaisons d'interactions sont possibles dans un ensemble de molécules et ces combinaisons vont se faire sur une base stochastique. Différents exemples illustrent ce phénomène, conduisant à reconsidérer la vision déterministe de la

différenciation cellulaire. Au cours de la différenciation cellulaire, on a d'abord un pic de variabilités lié à une expression aléatoire des phénomènes, puis une diminution avec une stabilisation, basée sur la collaboration intercellulaire. Ces concepts ont fait l'objet de modélisations mathématiques et on parvient ainsi à créer, expérimentalement, des pertes de propriétés d'organisation, des arrêts de croissance et des proliférations de structures anormales. Ce sont des cancers artificiellement induits. Ces théories doivent faire l'objet de validation biologique. Mais on pourrait considérer à ce stade que le cancer résulterait d'une désorganisation cellulaire amenant le retour de cellules vers un état de liberté avec prolifération et acquisition secondaire de mutations.

La deuxième partie de la Journée a été consacrée à une table ronde sur la compétence particulière en oncologie thoracique. Cette compétence particulière pour le pneumologue, vient d'être pratiquement mise en place en Belgique après des années d'attente. Les premiers onco-pneumologues ont été reconnus et ce nouveau titre particulier nous a permis de faire le point de la situation dans les pays francophones et d'aborder le projet européen de curriculum de formation en oncologie thoracique développé par les grandes sociétés européennes (ERS, ESMO, ESTRO, ESTS). La séance était présidée par les Professeurs A. Van Meerhaeghe (Charleroi) et T. Berghmans (Bruxelles).

La séance a commencé par un exemple vécu, présenté par le docteur Ingrid CsToth (C.H.U. Tivoli, La Louvière) sur son parcours pour obtenir le titre d'onco-pneumologue. Reconnue pneumologue en 2008, l'oratrice a fait une formation de 2 ans en oncologie médicale à l'Institut Bordet avec inscription au certificat d'université en oncologie thoracique, elle a présenté un mémoire en 2010 après ses 2 années de stage et a obtenu le certificat de l'université, étant la première délibérée à l'ULB. Elle a continué à travailler plusieurs années en oncologie thoracique à l'Institut Bordet et il lui faudra 5 ans pour que le ministère lui reconnaisse son titre particulier. Elle a fait plusieurs tentatives mais on ne voulait pas lui reconnaître la formation qu'elle avait reçue. Elle a pu finalement en bénéficier pleinement après 5 années d'attente.

Le docteur O. Van Cutsem (Clinique Saint-Luc, Bouge) a fait un exposé sur la compétence particulière en oncologie thoracique en Belgique. Il fait partie de la commission d'agrément nouvellement créée. Il a revu les critères d'agrément pour les onco-pneumologues et le maintien de cet agrément, les critères d'agrément comme maître de stage et comme service de stage également ainsi que les dispositions transitoires. En pratique, il faut faire 2 ans de formation à temps plein dans un ou plusieurs services agréés chez un maître de stage agréé. Une des années peut être incluse dans la formation de base en pneumologie, 6 mois doivent être prestés dans un service d'oncologie médicale. En 2016, 155 pneumologues ont reçu le titre pour la Belgique. O. Van Cutsem s'est livré à des analyses

statistiques ventilant ces onco-pneumologues en fonction du nombre de cas de cancers bronchiques et des différentes communautés.

La situation sur la compétence particulière en oncologie thoracique en France a ensuite été présentée par D. Moro-Sibilot du C.H.U. de Grenoble. La situation y est moins développée qu'en Belgique. Elle repose sur la création de DESC (diplôme d'étude spécialisée complémentaire) en cancérologie. Il en existe également pour les pneumologues pour l'immuno-allergologie, l'infectiologie et la réanimation médicale. Un complément de formation de 2 ans est requis avec un statut d'assistant spécialiste. Une des années peut être commune à l'internat en pneumologie. La situation est en révision avec des commissions de validation qui dépendent du coordinateur de DESC en cancérologie avec un risque de clientélisme. La réforme ne prévoit pas de revalidation. Une fois le titre acquis, il l'est pour la vie.

La dernière intervention à la table ronde a été faite par A.-P. Meert. Elle a revu le projet de curriculum HERMES, spécialement dédié à l'oncologie thoracique.

Elle a été une des deux personnes à la base du développement de ce projet associant les 4 grandes sociétés s'occupant du cancer pulmonaire en Europe, l'*European Respiratory Society* (ERS), l'*European Society of Medical Oncology* (ESMO), l'*European Society of Radiation Oncology* (ESTRO) et l'*European Society of Thoracic Surgeons* (ESTS). L'idée est d'avoir un curriculum commun de spécialisation en oncologie thoracique afin d'acquérir les connaissances suffisantes pour diriger une consultation multidisciplinaire. Les différents points nécessaires à cette formation, qui peuvent varier d'une spécialité à l'autre, ont été repris dans un syllabus et le curriculum complet proposé tant en termes de savoir-être que de savoir-faire sera bientôt publié dans la Revue *Breathe*. L'avantage de ce curriculum est de proposer une base commune pour les différents pays européens et pour les différentes spécialités amenées à traiter le patient avec un cancer bronchique.

Une discussion animée s'en est suivie. L'auditoire était dans l'ensemble satisfait de l'évolution favorable à laquelle on assiste pour l'oncologie thoracique en Belgique et en Europe.