

La 14^{ème} Journée Annuelle d'Oncologie Thoracique (JAOT)

J.-P. Sculier

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

La 14^{ème} Journée Annuelle d'Oncologie Thoracique a eu lieu à l'Institut Jules Bordet à Bruxelles le samedi 23 mars 2013. Organisée dans le cadre de l'*European Lung Cancer Working Party* par le Pr Jean-Paul Sculier, elle avait, pour thème principal, les thérapies ciblées. En effet, la découverte récente de cibles moléculaires en oncologie thoracique a permis l'arrivée d'un nouveau type de médicament dans notre arsenal thérapeutique. La séance thématique qui lui était consacrée avait comme double objet de faire le point d'une part sur les acquis récents et d'autre part sur les développements en cours dont les applications en routine sont proches. La session a été placée sous la présidence des Prs Paul Van Houtte et Jean-Jacques Lafitte.

Le premier exposé par Thierry Berghmans (Oncologie thoracique, Institut Jules Bordet) avait pour objet de présenter les cibles utilisées actuellement. L'orateur a défini 4 cibles, essentiellement identifiées dans les adénocarcinomes : le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR), le réarrangement du gène ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), Kras et le réarrangement au niveau de ROS1. Seul le premier peut être ciblé en routine à l'heure actuelle par des médicaments en Belgique. EGFR est un récepteur ubiquitaire qui fait l'objet de mutations dans certains adénocarcinomes. On avait remarqué que certains facteurs étaient prédictifs d'efficacité du traitement : le sexe féminin, le type histologique (adénocarcinome), l'ethnie (asiatique) et le statut de non-fumeur. Avec l'identification par des techniques de biologie moléculaire de mutations activatrices responsables d'addiction oncogénique, un taux de réponses objectives de l'ordre de 70 à 80 % peut actuellement être prédit. Les principales mutations activatrices sont une délétion au niveau de l'exon 19 ou une mutation au niveau de l'exon 21. Il faut noter que les mutations activatrices sont également des facteurs de bon pronostic en termes de survie, que le patient soit traité par un inhibiteur ou pas. Le réarrangement du gène ALK peut être déterminé en routine également. Il s'agit d'une translocation entre 2 gènes qui entraîne une activation d'un récepteur. Cette anomalie est présente dans 3 à 7 % des cancers bronchiques. C'est un facteur prédictif de réponse à un inhibiteur de tyrosine kinase mais la présence de cette anomalie n'est pas associée

à un meilleur pronostic en termes de survie. On rencontre essentiellement ce gène chez les patients jeunes, non-fumeurs ou fumeurs légers, porteurs d'un adénocarcinome. Kras est un gène pour lequel il n'y a pas encore de thérapie ciblée en oncologie thoracique. Il est exprimé dans environ 30 % des adénocarcinomes. Il est un facteur péjoratif pour la survie et a la réputation d'être mutuellement exclusif des autres gènes responsables d'addiction oncogénique (EGFr, ALK).

Le deuxième exposé a été donné par Myriam Rimmelink (Service d'Anatomie pathologique, Hôpital Erasme) sur l'identification de ces cibles en routine. Actuellement, on peut identifier par des techniques de biologie moléculaire d'une part les mutations d'EGFR et d'autre part, le réarrangement au niveau du gène ALK. Vu les prélèvements souvent de petite taille réalisés pour obtenir le diagnostic, une stratégie "économique" de leur utilisation doit être développée. La mutation d'EGFR est présente dans environ 10 à 15 % des tumeurs (moins en pratique selon la présentatrice), il faut au moins avoir 300 cellules pour pouvoir réaliser l'analyse. Des techniques de microdissection peuvent aider. La technique utilisée recourt à la PCR. En ce qui concerne le réarrangement ALK, présent dans 5 % des adénocarcinomes, il est identifié par une technique de type FISH. En Belgique, la recherche de mutation Kras ne se fait pas en routine vu l'absence d'impact pratique pour le choix d'une thérapie ciblée.

Le troisième exposé a été donné par Benjamin Besse (Institut Gustave Roussy, Villejuif, France) sur les nouvelles cibles potentielles. L'orateur a présenté l'expérience française. Dans le cadre de leur plan cancer national, les Français ont développé des plateformes accessibles en principe à tous et permettant de déterminer les anomalies moléculaires d'un grand nombre de gènes, ce qui donne une idée de l'épidémiologie génétique du cancer bronchique. Divers gènes peuvent ainsi être identifiés : BRAF présent dans 2 % des tumeurs, MET dans 1 %, HER2 dans 1 % également. Pour les épithéliomas épidermoïdes, on peut mettre en évidence des amplifications de FGFR dans 10 % des cas, de DDR2 dans 2 à 3 % des cas ainsi que PI3K. Cette approche permet de proposer aux patients d'entrer dans des

études de phase I avec de nouveaux médicaments.

Le quatrième exposé de la matinée a été donné par Anne-Pascale Meert (Institut Jules Bordet). Il a été consacré aux thérapies ciblées contre EGFR. L'oratrice a revu l'ensemble des études randomisées publiées sur le sujet. Elle a bien séparé les études réalisées sur des populations générales de patients de celles sélectionnées sur base de la présence d'une mutation activatrice. Il existe actuellement 2 médicaments activateurs de tyrosine kinase utilisables en routine dans ce contexte : le géfitinib et l'erlotinib. Il n'y a pas de comparaison directe entre les deux médicaments. L'effet ne s'observe en pratique de façon consistante que si une mutation sur EGFR est présente sur la tumeur. Les meilleurs résultats sont observés lorsque les patients reçoivent chimiothérapie et inhibiteurs de tyrosine kinase, l'un en induction et l'autre en rattrapage. L'ordre séquentiel de leur administration n'est pas encore déterminé faute d'étude spécifique mais il ne semble y avoir guère de changement dans les résultats que l'on commence par la thérapie ciblée ou par la chimiothérapie. Certains essais montrent un intérêt en traitement d'entretien pour la thérapie ciblée après administration d'une chimiothérapie. En ce qui concerne les stades plus précoces que ce soit en adjuvant à la chirurgie ou dans le contexte d'une radiochimiothérapie, les premières études publiées s'avèrent décevantes. A côté des inhibiteurs de tyrosine kinase, il existe des anticorps monoclonaux, dont le cetuximab. Il a été administré sur des populations non sélectionnées par la présence de la mutation. Une méta-analyse donne un petit avantage de survie, jugé non suffisant par l'agence européenne du médicament (EMA) pour autoriser son enregistrement.

Cet exposé a été suivi par celui de Nicolas Girard (Hôpital Louis Pradel, Lyon, France) consacré aux thérapies ciblées contre d'autres cibles qu'EGFR. L'orateur a d'abord parlé du crizotinib qui est un médicament qui cible le réarrangement ALK. Il est associé à un taux de réponse de 65 % avec une augmentation de la survie sans progression. Les données à long terme sont encore immatures, ce qui n'a pas empêché l'EMA d'autoriser la mise sur le marché de cette substance en cas de présence de la translocation. L'orateur a également parlé de substances en voie d'investigation dans les anomalies des oncogènes KRAS, MET et BRAF. En ce qui concerne le réarrangement ROS1 dans les adénocarcinomes, des thérapies ciblées pourraient également voir le jour rapidement.

La matinée s'est terminée par la présentation d'une série de cas cliniques interactifs qui ont été discutés par Alexis Cortot (CHRU de Lille, Hôpital Calmette, France). Ces cas illustrent la complexité de l'abord de ces patients avec des anomalies génétiques au niveau de leur tumeur.

La deuxième partie de la journée, coorganisée avec le comité de patients " Vaincre ", a été consacrée à une table ronde sur un important sujet de société et d'actualité brûlante : la lutte contre le tabagisme et le lobby de tabac. Cette table ronde était présidée par Darius Razavi et Rodolphe de Borchgrave. En effet, de récentes affaires ont montré que l'industrie du tabac garde un rôle très actif pour protéger ses intérêts financiers sans tenir compte des méfaits liés à la consommation de ce produit responsable de nombreuses maladies et décès. Quelques exemples ont été présentés et discutés. Tout d'abord a été rapportée par Jean-Paul Sculier l'affaire Dalli, du nom de ce commissaire européen démissionné à la suite d'une accusation par l'OLAF (Office de lutte antifraude de la commission européenne) sur base de prétendus contacts avec l'industrie du tabac. Le député européen, José Bové, a très récemment dénoncé une manipulation. Cet exemple prouve l'agressivité de l'industrie du tabac pour empêcher la mise en route d'une nouvelle directive européenne anti-tabac. Il faut noter également qu'au moment où Dalli était démissionné, les bureaux de l'ONG *Smoke-free partnership* et de l'*European Respiratory Society* à Bruxelles ont été cambriolés avec vol de l'ensemble des documents concernant la nouvelle directive anti-tabac. Cette directive a néanmoins été déposée au Parlement européen par le nouveau commissaire, ce qui a finalement joué contre le lobby du tabac.

Thierry Berghmans a ensuite présenté le problème de Fagerström. Fagerström, psychologue connu pour le test portant son nom et visant à évaluer la dépendance à la nicotine et à la cigarette, a des conflits majeurs avec l'industrie du tabac en Suède, notamment en ce qui concerne la consommation de tabac *per os*. Ces conflits n'ont pas toujours été avoués, ce qui met en grande difficulté le psychologue.

Enfin Luc Joossens a présenté le club Jean Nicot. Le club Jean Nicot est un club fondé par l'industrie du tabac en Belgique et qui a des contacts avec des personnalités du monde belge et notamment des hauts fonctionnaires. Ce club, visant à retarder la mise en pratique de mesures contre la consommation du tabac, a été dénoncé récemment dans la presse flamande. Enfin, Luc Joossens a parlé de Michel Petit, ancien fonctionnaire européen au service juridique qui est retourné dans le privé comme avocat notamment de l'industrie du tabac tout en ayant été nommé président du comité d'éthique pour les conflits d'intérêts de la commission européenne. La table ronde a souligné cette anomalie majeure dans les rapports entre la commission et le monde du tabac. Il faut espérer que la dénonciation de tels faits amènera les autorités à une attitude plus éthique à l'avenir.