

## LE SEVRAGE TABAGIQUE EN ONCOLOGIE THORACIQUE

L'effet de la nicotine dans la carcinogénèse bronchique via les récepteurs nicotiniques reste débattu. *In vitro*, l'activation des récepteurs nicotiniques par la nicotine a un rôle protumoral et pro-angiogénique (28).

La prévalence du tabagisme actif chez les patients atteints de cancer bronchique varie entre 24 et 60 % alors que la prévalence dans la population générale en France est de 33 % chez les hommes et de 26,5 % chez les femmes.

Parmi les fumeurs, autour de 80 % poursuivent le tabagisme après le diagnostic de cancer bronchique.

Au sein de la cohorte IEO et de l'essai MILD (dépistage scannographique, Italie), Pastorino U *et al.*, a montré que le sevrage tabagique au cours du dépistage diminue la mortalité(29).

Quel que soit le stade du cancer, le sevrage permet d'améliorer la dyspnée, l'appétit et l'asthénie, ce qui se traduit par une meilleure qualité de vie. Le fort pouvoir addictif du tabac avec dépendance physique, psychologique et comportementale explique le taux élevé de récurrence tabagique d'environ 80 %, un an après le sevrage.

La substitution nicotinique et les TCC peuvent être proposées.

Un nouveau document intitulé « Arrêt du tabac dans la prise en charge du patient atteint de cancer/Systématiser son accompagnement » téléchargeable sur e-cancer.fr, refait une synthèse des données cliniques, observationnelles et biologiques et l'effet de la consommation de tabac sur l'état de santé des patients atteints de cancers, ainsi que les bénéfices de l'arrêt (30).

IL existe une corrélation entre tabagisme et expression PD-L1, très probablement dû à une charge mutationnelle plus élevée (31).

Il y a peu de preuves sur l'effet du tabac pendant l'immunothérapie.

Une étude a révélé de meilleurs résultats pour les anciens fumeurs (32).

Ceci indique que le sevrage tabagique doit être encouragé avant et pendant l'immunothérapie.

### 1. Cancer bronchique non à petites cellules

#### 1.1. Stade localisé du cancer bronchique non à petites cellules

La conférence d'experts sur le tabagisme péri-opératoire reprend les bénéfices prouvés de l'arrêt péri-opératoire du tabac et insiste sur la prise en charge du patient fumeur en pré-opératoire d'une chirurgie programmée (33).

Tout comme l'âge ou le statut ganglionnaire, le tabagisme actif est associé à une diminution significative de la survie globale (43 mois *versus* 103 mois ;  $p = 0,002$ ) et de la survie sans progression. La poursuite du tabagisme est associée à une diminution de la survie et une augmentation du risque de survenu d'un deuxième cancer (34).

En période péri-opératoire, le sevrage tabagique permet de limiter les complications infectieuses et la durée d'hospitalisation.

Le sevrage tabagique, même récent, permet d'améliorer la dyspnée et la qualité de vie en post-opératoire.

Les recommandations proposent un arrêt du tabac le plus tôt possible. Le sevrage tabagique, même récent, permet d'améliorer la dyspnée et la qualité de vie en post-opératoire (34).

Une étude randomisée récente a objectivé le maintien d'un sevrage tabagique à 1 an de la chirurgie significativement plus élevé dans le groupe de patients ayant bénéficié d'une courte consultation avec une infirmière avant la chirurgie, avec remise de brochures d'informations, de numéro de hotline et la mise en place de substitution nicotinique (35).

### 1.2. *Stade localement avancé*

Comme dans les stades localisés, la poursuite du tabac est associée à une augmentation de la mortalité par récurrence ou par deuxième cancer bronchique (36).

L'impact du tabagisme actif sur la radiothérapie n'est pas clairement établi. L'inhalation de CO entraîne une hypoxie tissulaire relative et pourrait expliquer une moindre efficacité de la radiothérapie thoracique. Cependant, le tabagisme n'est pas retrouvé comme un facteur de mauvais pronostic dans la majorité des essais de radiothérapie thoracique à visée curative.

L'impact du tabagisme actif sur le risque de pneumopathie radique reste discuté, avec des données contradictoires.

### 1.3. *Stade métastatique*

L'effet du tabac sur la chimiorésistance reste discuté. Le tabac pourrait altérer le métabolisme de certaines chimiothérapies par interaction via le cytochrome P450.

Seule l'altération du métabolisme de l'irinotécan avec une diminution de son efficacité est démontrée.

La poursuite du tabac est associée à une moindre efficacité des inhibiteurs spécifiques de la tyrosine kinase de l'EGFR. Il est actuellement bien établi que la probabilité d'observer une mutation de l'EGFR dans les CBNPC augmente avec la durée du sevrage tabagique, la présence de la mutation de l'EGFR étant associée à de meilleurs pronostics oncogéniques.

## 2. **Cancer bronchique à petites cellules**

Dans le cancer bronchique à petites cellules, les données concernant le sevrage tabagique ne sont disponibles que pour les stades localisés. Dans cette population, la poursuite du tabagisme est associée à une diminution de la survie par récurrence de cancer ou par apparition d'un deuxième cancer.

Le risque de deuxième cancer bronchique à deux ans est particulièrement élevé ; il est estimé à un facteur 11 (IC 95 % : 4,4-23) chez les fumeurs sevrés et un facteur 32 (IC 95 % : 12-69) chez les fumeurs actifs (37).

Par ailleurs, comme pour les patients atteints de CBNPC, l'arrêt du tabac est associé à une amélioration de la qualité de vie.

## Recommandations

- Quel que soit le stade, l'arrêt du tabagisme apporte un bénéfice ; l'aide au sevrage tabagique doit être proposée au patient quel que soit le stade.
- En cas de cancer bronchique, la poursuite du tabagisme s'accompagne d'une augmentation de la mortalité globale.
- Le sevrage tabagique améliore la qualité de vie chez les patients atteints de cancer bronchique.
- Dans les cancers bronchiques, le tabagisme actif augmente la mortalité globale par récurrence et par risque de 2ème cancer.
- En péri-opératoire, le sevrage tabagique permet de réduire la morbi-mortalité.
- Avant intervention chirurgicale, il est recommandé un sevrage tabagique le plus tôt possible.
- La poursuite du tabagisme entraîne une diminution de l'efficacité des inhibiteurs des TKI de l'EGFR.

## REFERENCES

1. Jossieran L. [Smoking in France: What is the situation?]. *Rev Pneumol Clin.* juin 2018;74(3):124-32.
2. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g1151.
3. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD000146.
4. Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y. Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 13 nov 2000;160(20):3128-34.
5. Johnston AJ, Ascher J, Leadbetter R, Schmith VD, Patel DK, Durcan M, et al. Pharmacokinetic optimisation of sustained-release bupropion for smoking cessation. *Drugs.* 2002;62 Suppl 2:11-24.
6. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 5 juill 2006;296(1):56-63.
7. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 18 juin 2016;387(10037):2507-20.
8. Bertholon JF, Becquemin MH, Annesi-Maesano I, Dautzenberg B. Electronic cigarettes: a short review. *Respiration.* 2013;86(5):433-8.
9. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet.* 16 nov 2013;382(9905):1629-37.
10. Cobb NK, Abrams DB. The FDA, e-cigarettes, and the demise of combusted tobacco. *N Engl J Med.* 16 oct 2014;371(16):1469.
11. Lee AHY, Stater BJ, Close L, Rahmati R. Are e-cigarettes effective in smoking cessation? *Laryngoscope.* avr 2015;125(4):785.
12. Vanderkam P, Bousageon R, Underner M, Langbourg N, Brabant Y, Binder P, et al. [Efficacy and security of electronic cigarette for tobacco harm reduction: Systematic review and meta-analysis]. *Presse Med.* 2 sept 2016;
13. Rahman MA, Hann N, Wilson A, Mnatzaganian G, Worrall-Carter L. E-Cigarettes and Smoking Cessation: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Le Foll B, éditeur. PLOS ONE.* 30 mars 2015;10(3):e0122544.
14. Masiero M, Lucchiari C, Mazzocco K, Veronesi G, Maisonneuve P, Jemos C, et al. E-cigarettes May Support Smokers With High Smoking-Related Risk Awareness to Stop Smoking in the Short Run: Preliminary Results by Randomized Controlled Trial. *Nicotine Tob Res.* 1 janv 2019;21(1):119-26.
15. Luxton NA, Shih P, Rahman MA. Electronic Cigarettes and Smoking Cessation in the Perioperative Period of Cardiothoracic Surgery: Views of Australian Clinicians. *Int J Environ Res Public Health.* 07 2018;15(11).
16. Glantz SA, Bareham DW. E-Cigarettes: Use, Effects on Smoking, Risks, and Policy Implications. *Annu Rev Public Health.* 1 avr 2018;39:215-35.
17. Couraud S, Cortot AB, Pivot XB, Touboul C, Lhomel C, Blay J-Y, et al. Beliefs and behavior regarding e-cigarettes in a large cross-sectional survey. *Prev Med Rep.* juin 2018;10:332-6.
18. Gomajee R, El-Khoury F, Goldberg M, Zins M, Lemogne C, Wiernik E, et al. Association Between Electronic Cigarette Use and Smoking Reduction in France. *JAMA Intern Med.* 1 sept 2019;179(9):1193-200.
19. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *New England Journal of Medicine.* 14 févr 2019;380(7):629-37.
20. e-cig-alerte-USA-texte-GT-tabac-SPLF.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: <http://splf.fr/wp-content/uploads/2019/09/e-cig-alerte-USA-texte-GT-tabac-SPLF.pdf>
21. 9789241516204-eng.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326043/9789241516204-eng.pdf>
22. Rapport\_e-cigarette\_lundi 27 mai PS - zotero://attachment/21/ [Internet]. [cité 31 oct 2016]. Disponible sur: <zotero://attachment/21/>
23. Barnes J, Dong CY, McRobbie H, Walker N, Mehta M, Stead LF. Hypnotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 oct 2010;(10):CD001008.
24. Abdul-Kader J, Airagnes G, D'almeida S, Limosin F, Le Faou A-L. [Interventions for smoking cessation in 2018]. *Rev Pneumol Clin.* juin 2018;74(3):160-9.
25. White AR, Rampes H, Liu JP, Stead LF, Campbell J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 janv 2014;(1):CD000009.
26. Taylor GMJ, Dalili MN, Semwal M, Civljak M, Sheikh A, Car J. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 04 2017;9:CD007078.
27. Nguyen Thanh V, Guignard R, Lancrenon S, Bertrand C, Delva C, Berlin I, et al. Effectiveness of a Fully Automated Internet-Based Smoking Cessation Program: A Randomized Controlled Trial (STAMP). *Nicotine Tob Res.* 4 janv 2019;21(2):163-72.

28. Ruppert A-M, Amrioui F, Gounant V, Wislez M, Bouvier F, Cadranet J. [Smoking cessation therapy in thoracic oncology]. *Rev Mal Respir.* oct 2013;30(8):696-705.
29. WCLC-2015-Abstract-Book\_vF\_FOR-JTO-Website\_low-res\_REV-NOV-2015.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2016]. Disponible sur: [http://wclc2015.iaslc.org/wp-content/uploads/2015/11/WCLC-2015-Abstract-Book\\_vF\\_FOR-JTO-Website\\_low-res\\_REV-NOV-2015.pdf](http://wclc2015.iaslc.org/wp-content/uploads/2015/11/WCLC-2015-Abstract-Book_vF_FOR-JTO-Website_low-res_REV-NOV-2015.pdf)
30. Synthèse - Arrêt du tabac dans la prise en charge du patient atteint de cancer - Systématiser son accompagnement - Ref : ARTBPATABSYN16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 31 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Arret-du-tabac-dans-la-prise-en-charge-du-patient-atteint-de-cancer-Systematiser-son-accompagnement>
31. Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of the literature. *ESMO Open.* 2018;3(6):e000406.
32. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 10 nov 2016;375(19):1823-33.
33. Microsoft Word - Dossier de presse CETPO.doc - zotero://attachment/18/ [Internet]. [cité 31 oct 2016]. Disponible sur: <zotero://attachment/18/>
34. Balduyck B, Sardari Nia P, Cogen A, Dockx Y, Lauwers P, Hendriks J, et al. The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* déc 2011;40(6):1432-7; discussion 1437-1438.
35. Lee SM, Landry J, Jones PM, Buhmann O, Morley-Forster P. Long-term quit rates after a perioperative smoking cessation randomized controlled trial. *Anesth Analg.* mars 2015;120(3):582.
36. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:b5569.
37. Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, Linnoila RI, Phelps R, Phares JC, et al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann Intern Med.* 1 sept 1993;119(5):383-90.
38. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol.* oct 2007;36(5):1048.
39. Mortal-Tbc\_CH\_JMST12 - Mortalite\_attribuable\_au\_tabac\_en\_France.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2016]. Disponible sur: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Mortalite\\_attribuable\\_au\\_tabac\\_en\\_France.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Mortalite_attribuable_au_tabac_en_France.pdf)
40. Bam TS, Bellew W, Berezhnova I, Jackson-Morris A, Jones A, Latif E, et al. Position statement on electronic cigarettes or electronic nicotine delivery systems. *Int J Tuberc Lung Dis.* janv 2014;18(1):5.
41. Circulaire du 8 décembre 2006 relative à la mise en oeuvre des conditions d'application de l'interdiction de fumer dans les établissements de santé.