

AIDE ET ACCOMPAGNEMENT AU SEVRAGE TABAGIQUE :

PARTIE INTÉGRANTE DU TRAITEMENT DU CANCER ORL

PRINCEN F (1), GOFFINET M (2), PONCIN A (3), PIRET P (1)

RÉSUMÉ : Les cancers ORL sont favorisés par le tabagisme. Beaucoup de nos patients ne connaissent pas les conséquences qui découlent de leur assuétude. Informer, prévenir, éduquer et encourager doivent être les mots clé de tous les intervenants qui prennent en charge un patient atteint d'un cancer ORL afin de potentialiser l'efficacité des différents traitements mais aussi d'améliorer la qualité de vie des patients.

MOTS-CLÉS : *Tabagisme - Cancer ORL*

HELP AND SUPPORT FOR SMOKING CESSATION :
AN INTEGRAL PART OF THE TREATMENT OF ENT CANCER

SUMMARY : Inform, prevent, educate and encourage are the key words must be the keywords of all stakeholders who take care of a patient with ENT cancer in order to potentiate the effectiveness of the different treatments but also to improve the quality of life of patients.

KEYWORDS : *Smoking - ENT cancer*

INTRODUCTION

Le service public fédéral belge, le SPF Santé Publique, met à la disposition de tous les citoyens fumeurs ou non-fumeurs la description exhaustive du danger de fumer. Nous pouvons y lire «*Aujourd'hui dans le monde, la consommation de tabac est la première cause de décès prématurés évitables. Avec près de 8 millions de morts par an, aucun autre produit de consommation n'est plus dangereux, ni ne tue autant que le tabac*» (Health Santé).

Selon le dernier rapport de la Fondation contre le Cancer de 2022, on dénombre 24 % de fumeurs en Belgique. Continuer de fumer après un diagnostic de cancer a des effets négatifs sur la survie globale, sur la qualité de vie et majore la toxicité des traitements ainsi que le risque de carcinogenèse ultérieure. Certains chercheurs mettent en exergue une augmentation de 59 % du risque de décès chez les patients qui ont continué de fumer après le diagnostic de cancer par rapport à ceux qui ont arrêté au moment de l'annonce (1). Malgré ce constat, le moment de l'annonce de la maladie est rarement utilisé pour une démarche visant l'arrêt du tabac complet et définitif.

Burke et son équipe ont mis en évidence qu'effectivement, au moment du diagnostic du cancer, seulement 44 % des patients ont été informés des effets négatifs du tabac sur leur traitement, et seulement 62 % ont été informés qu'ils devaient arrêter (2).

Ce constat pose, effectivement, diverses questions : quelles sont les informations à divulguer au patient (quantitativement et qualitative-

ment), à quel moment du parcours diagnostique et thérapeutique faut-il le faire, et pour quel bénéfice final ? Patients comme soignants peuvent ne voir dans la désintoxication tabagique qu'une privation inutile d'un des seuls, et peut-être dernier plaisir qu'il leur reste. Le moment du diagnostic devrait pourtant être considéré comme un moment propice pour arrêter de fumer (3). L'arrêt du tabac doit faire partie intégrante du traitement du cancer. Le médecin prenant en charge le patient doit l'aider dans sa démarche car souvent, malgré l'annonce de la maladie, il est incapable d'arrêter seul (4).

Dès lors, les professionnels de la santé prenant en charge les patients atteints d'une affection oncologique devraient :

- informer le patient sur le fait qu'arrêter de fumer diminue la toxicité et les effets secondaires du traitement ainsi que les complications chirurgicales;
- le prévenir que fumer diminue l'efficacité des traitements;
- éduquer le patient par rapport aux risques encourus si l'addiction perdure, en particulier pendant le traitement anticancéreux;
- l'encourager à arrêter le plus précocement possible avant le début du traitement (5).

La systématisation de l'accompagnement à l'arrêt du tabac pour les patients oncologiques est une recommandation, notamment de la Haute Autorité de Santé (HAS).

CANCERS ORL ET TABAGISME

Les cancers ORL sont essentiellement liés au tabac, à la consommation d'alcool et au virus HPV (pour les cancers de l'oropharynx). Près de 80 % des cancers ORL sont liés au tabac; l'association tabac et alcool exerce une synergie d'action, démultipliant ce risque (6). Le tabac est associé aux cancers ORL via trois

(1) Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service d'ORL et Chirurgie cervico-faciale, CHU Liège, Belgique.

(3) Service d'Oncologie, CHU Liège, Belgique.

mécanismes essentiellement : irritation inflammatoire chronique par la fumée chaude, toxicité de la nicotine, et effets carcinogènes de nombreux composés, notamment les nitrosamines et hydrocarbures polycycliques.

Outre son rôle promoteur du cancer, le tabac affecte également la biologie tumorale, en favorisant sa progression et la survenue de métastases à distance, ainsi qu'en réduisant l'efficacité des traitements : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et immunothérapie. Le tabagisme est ainsi corrélé à une mauvaise réponse aux différents traitements anti-cancéreux. Le sevrage tabagique, même au moment du diagnostic de cancer, a un impact positif pour les patients, en améliorant l'efficacité des traitements et en réduisant leur toxicité (7). Par ailleurs, après 10 ans de sevrage tabagique, le risque de cancer ORL redevient équivalent à celui des non-fumeurs (8).

La prise en charge des cancers ORL est par essence multidisciplinaire, avec l'association fréquente de la chirurgie, de la radiothérapie et les traitements systémiques. La séquence optimale est discutée et décidée de façon interdisciplinaire. Nous allons, de façon non exhaustive, discuter l'impact potentiel du tabagisme dans les trois domaines thérapeutiques.

TABAC ET PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

La chirurgie constitue, avec la radiothérapie, l'un des deux piliers de la prise en charge locale et régionale des cancers des voies aérodigestives supérieures. Il s'agit souvent de procédures longues et complexes, associées à un risque de complications per- et postopératoires diverses, d'autant plus qu'elles sont le plus souvent menées chez des patients fumeurs, atteints de comorbidités variées. Il est bien documenté, toutes chirurgies confondues, que le tabagisme augmente le risque de décès per- et postopératoire (38 %) et de complications post-opératoires sérieuses (30-109 %) (9, 10). En ce qui concerne la chirurgie des cancers des voies aérodigestives supérieures, il a été démontré que les patients fumeurs présentent un risque accru de retard de cicatrisation et de nécessité de reprises chirurgicales (11).

En effet, le tabac contient plus de 4.000 composants toxiques, dont certains entravent la cicatrisation. La nicotine, le monoxyde de carbone et le cyanure d'hydrogène entraînent une diminution du taux d'oxygène utilisable et d'autres substances nécessaires à la cicatrisation (12). De plus, la synthèse du collagène

sous-cutané est entravée chez les fumeurs (13). Une attention particulière doit donc être portée au sevrage tabagique préopératoire, d'autant plus qu'il a été démontré qu'un arrêt suffisamment précoce permet de réduire le taux de complications cicatricielles (14, 15). D'après Kuri et coll., un sevrage tabagique trois semaines avant une chirurgie pour cancer des voies aérodigestives supérieures ramène le niveau de risque cicatriciel à celui d'un non-fumeur et ce, quelle que soit l'importance du tabagisme initial (14). Outre l'influence sur les capacités cicatricielles, un arrêt d'au moins quatre semaines semble réduire le risque de complications respiratoires (15), élément également critique en chirurgie oncologique ORL. Bien qu'imparfaites, ces données sont précieuses et doivent être utilisées dans le but d'encourager nos patients au sevrage, même avant l'intervention chirurgicale. Si ces délais de sevrage ne sont malheureusement pas tenus, il n'est, pour autant, pas recommandé de postposer la chirurgie (16).

Les suites opératoires influencent, bien entendu, la durée d'hospitalisation (facteur particulièrement délicat dans un contexte tendu de capacité hospitalière) et donc le coût pour la collectivité, mais pas uniquement. Il a été démontré que la survenue de complications était également corrélée à des résultats oncologiques moins bons (17). Cette information doit donc également être communiquée aux patients fumeurs afin qu'ils prennent bien conscience du bénéfice que leur apporterait un sevrage tabagique préopératoire.

TABAC ET TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

CHIMIOTHÉRAPIE

Dès les années 80, l'effet délétère du tabagisme sur l'efficacité de la chimiothérapie a été suggéré. Les fumeurs métabolisent plus rapidement les agents cytotoxiques que les non-fumeurs, notamment via une induction des enzymes comme la famille des cytochromes P450 (18).

Par ailleurs, la nicotine peut promouvoir la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, et inhiber l'apoptose. L'effet angiogénique semble médié par les récepteurs nicotiques non neuronaux de l'acétylcholine, selon une voie distincte de celle médiée par le VEGF («Vascular Endothelial Growth Factor») (19, 20). Dasgupta et coll. ont démontré que, *in vitro*, la nicotine inhibe l'apoptose induite par les agents cyto-

toxiques (cisplatine, gemcitabine, taxol) notamment via une «up-regulation» de la survivine et XIAP (21, 22). Xu et coll. ont également démontré un effet anti-apoptotique de la nicotine, médié par la survivine et une activation de la voie Akt, sur des lignées cellulaires de cancer oral exposées au cisplatine (22). Une autre voie pourrait être une phosphorylation de BCL2 (23).

En outre, le tabagisme accentue la toxicité des agents cytotoxiques et diminue la qualité de vie des patients. Ceci est important, car la toxicité des traitements nous oblige parfois à des réductions de doses, des reports de cures ou des interruptions précoces. Peppone et coll. ont analysé la toxicité d'un traitement oncologique (chimiothérapie ± radiothérapie) chez 632 patients avec nouveau diagnostic de cancer. Ils ont mis en évidence une plus grande toxicité liée au traitement chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, toxicité persistant 6 mois après le traitement (perte de poids, toxicité cutanée, troubles du sommeil, troubles de la concentration, affects dépressifs, douleur et fatigue). Les fumeurs ayant interrompu leur tabagisme au diagnostic ont une toxicité comparable aux non-fumeurs, pendant le traitement et à 6 mois (24).

IMMUNOTHÉRAPIE

Le système immunitaire joue un rôle majeur dans la défense antitumorale. Le fait que les cellules tumorales échappent au système immunitaire constitue d'ailleurs l'une de leurs caractéristiques constitutives (25). L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge des cancers. En oncologie ORL, deux inhibiteurs de points de contrôle sont validés par l'Agence Européenne des Médicaments, le pembrolizumab et le nivolumab. Il s'agit d'anticorps monoclonaux anti-PD-1, bloquant l'interaction entre PD-1 et son ligand PD-L1, ce qui permet l'activation des lymphocytes T et leur action antitumorale.

Le tabac, par ses effets carcinogènes, entraîne l'accumulation de mutations au niveau des cellules tumorales, ce qui provoque la formation de néo-antigènes. En théorie, ceci pourrait être associé à une meilleure réponse à l'immunothérapie. Cependant, l'exposition au tabac est également associée à une inflammation chronique des tissus exposés, menant à la production locale de cytokines, chémokines et facteurs de croissance susceptibles de promouvoir la croissance tumorale et l'angiogenèse. Plusieurs études effectuées sur des lignées tumorales d'origine pulmonaire ont également montré que le tabac entraîne l'expression de PD-L, ce qui altère la réponse immunitaire (26-28).

TABAC ET RADIOTHÉRAPIE

L'abus de tabac en cours de radiothérapie diminue son efficacité. Le déficit d'oxygénation tumorale est incriminé dans la résistance tumorale aux radiations ionisantes. Aux énergies utilisées en clinique, les rayons de photons incidents provoquent des dégâts indirects au niveau de l'ADN et la stabilisation de ceux-ci nécessite la présence d'oxygène. Les cultures de cellules cancéreuses *in vitro* sont 2 à 3 fois plus résistantes à l'irradiation en milieu hypoxique. Le tissu tumoral, par sa néovascularisation anarchique et inadaptée, est fréquemment hypoxique avec, en moyenne, un niveau médian d'oxygène inférieur à 2 %, soit 10 fois inférieur au taux retrouvé dans les tissus normaux.

Améliorer l'oxygénation tumorale est donc plus que souhaitable. Différents moyens ont été testés en clinique comme par exemple la transfusion de globules rouges, l'utilisation de radio-sensibilisateurs, l'irradiation en condition hyperbare et l'injection d'érythropoïétine. Certains de ces moyens sont toujours d'application aujourd'hui, comme la modification du fractionnement (afin de permettre une réoxygénation entre les fractions) ou la prescription de substances oxygène-mimétiques (comme le nimorazole, par exemple) (29).

Le plus simple, le moins onéreux et probablement le plus efficace, est tout simplement d'interrompre le tabagisme chez le fumeur. En effet, la consommation de tabac, même très modérée, entraîne rapidement, et pour longtemps, une hypoxie tissulaire et tumorale impactant la curabilité. En effet, la combustion du tabac produit du monoxyde de carbone qui est abondamment inhalé. Il passe ensuite dans le système circulatoire et se lie préférentiellement à l'hémoglobine. Le monoxyde de carbone a, par rapport à l'oxygène, une affinité préférentielle décuplée d'un facteur 200. La demi-vie de cette fixation est, de plus, particulièrement longue (4 à 6 heures). Le taux de carboxyhémoglobine passe ainsi chez un patient abstinent de 1 à 2 % à plus de 15 % chez les gros fumeurs (29).

En plus d'affecter significativement le taux de guérison, le tabagisme amplifie bon nombre d'effets secondaires, aussi bien aigus que tardifs. Parmi ceux-ci, il y a en particulier la mucite, effet secondaire aigu majeur responsable d'odynophagie intense qui peut parfois inciter le patient à interrompre le traitement en cours ce qui, inévitablement, prédispose à l'échec (30). En ce qui concerne les effets tardifs relevons une augmentation de la fré-

quence d'ostéoradionécrose qui passe de 11 à 35 % (31). D'autres conséquences sont également amplifiées : qualité de la voix (raucité), œdème, dysphagie...

Dans ce contexte, on peut aisément comprendre que le patient doit être incité à stopper impérativement tout tabagisme dès la mise en route de l'irradiation. Une aide à l'arrêt intégrée dans la stratégie de traitement des cancers ORL est un atout qui peut conduire à atteindre cet objectif.

CONCLUSION

Outre son rôle de promoteur du cancer, le tabac affecte la biologie tumorale, impacte la curabilité en diminuant l'efficacité des traitements aussi bien localement qu'à distance. En outre, la qualité de vie est altérée au plus long cours de par sa toxicité directe, mais aussi en majorant les effets secondaires des traitements. Par ailleurs, il n'est pas rare (30 % des cas) que le patient développe un deuxième cancer (pulmonaire, 2^{ème} tumeur ORL) tabaco-induit qui serait d'autant plus difficile à soigner compte tenu des traitements anciennement délivrés.

Au vu de ce constat, systématiser l'accompagnement incitant au sevrage tabagique lors de la prise en charge du patient oncologique est un plus. Cet accompagnement, dès l'annonce du diagnostic, devrait faire partie intégrante des traitements. Intervenir le plus précocement possible est à considérer afin d'accompagner au mieux les patients fumeurs dans leur participation active à l'efficacité de leur traitement

BIBLIOGRAPHIE

- Tao L, Wang R, Gao Y, Yuan JM. Impact of post-diagnosis smoking on long-term survival of cancer patients : the Shanghai cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;**22**:2404-11.
- Burke L, Miller LA, Saad A, Abraham J. Smoking behaviors among cancer survivors: an observational clinical study. *J Oncol Pract* 2009;**5**:6-9.
- Gritz ER, Fingeret MC, Vidrine DJ, et al. Successes and failures of the teachable moment : smoking cessation in cancer patients. *Cancer* 2006;**106**:17-27.
- Dautzenberg B. Sevrage tabagique, mise au point sur la prise en charge actuelle et ses résultats. *Bull Cancer* 2012;**99**:1007-15.
- NCCN Guidelines Version 1.2015 Smoking cessation. Smoking-associated risks for cancer (SC-A1 of 2). Available from: <https://www.nccn.org/home>. Dernière consultation 14/09/2023.
- Radoï L, Paget-Bailly S, Cyr D, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking and risk of oral cavity cancer by subsite : results of a French population-based-case-control study, the ICARE study. *Eur J Cancer Prev* 2013;**22**:268.
- Chellappan S. Smoking cessation after cancer diagnosis and enhanced therapy response: mechanisms and significance. *Curr Oncol* 2022;**29**:9956-69.
- IARC Working Group. Tobacco smoking. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 2012.
- Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax* 2010;**65**:815-8.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation - United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;**58**:1227-32.
- Crippen MM, Patel N, Filimonov A, et al. Association of smoking tobacco with complications in head and neck microvascular reconstructive surgery. *JAMA Facial Plast Surg* 2019;**21**:20-6.
- Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med* 1992;**93**:22S-4S.
- Jorgensen LN, Kallehave F, Christensen E, et al. Less collagen production in smokers. *Surgery* 1998;**123**:450-5.
- Kuri M, Nakagawa M, Tanaka H, et al. Determination of the duration of preoperative smoking to improve wound healing after head and neck surgery. *Anesthesiology* 2005;**102**:892-6.
- Wong J, Lam DP, Abrishami A, et al. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anesth* 2012;**59**:268-79.
- Garip M, Van Dessel J, Grosjean L, et al. The impact of smoking on surgical complications after head and neck reconstructive surgery with a free vascularised tissue flap: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2021;**59**:e79-98.
- Hamoir M, Holvoet E, Ambroise J, et al. Salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: oncologic outcome and predictors of disease free survival. *Oral Oncol* 2017;**67**:1-9.
- O'Malley M, Kling A, Conte M, et al. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;**9**:917-26.
- Heeschen C, Weis M, Aicher A, et al. A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Clin Invest* 2002;**110**:527-36.
- Heeschen C, Jang JJ, Weis M, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 2001;**7**:833-9.
- Dasgupta P, Kinkade R, Joshi B, et al. Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;**103**:6332-7.
- Xu J, Huang H, Pan C, et al. Nicotine inhibits apoptosis induced by cisplatin in human oral cancer cells. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;**36**:739-44.
- Mai H, May WS, Gao F, et al. A functional role for nicotine in Bcl2 phosphorylation and suppression of apoptosis. *J Biol Chem* 2003;**278**:1886-91.
- Peppone LJ, Mustian KM, Morrow GR, et al. The effect of cigarette smoking on cancer treatment-related side effects. *Oncologist* 2011;**16**:1784-92.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;**144**:646-74.
- Calles A, Liao X, Sholl LM, et al. Expression of PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2, in smokers and never smokers with KRAS-Mutant lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;**10**:1726-35.
- Wang GZ, Zhang L, Zhao XC, et al. The aryl hydrocarbon receptor mediates tobacco-induced PD-L1 expression and is associated with response to immunotherapy. *Nat Commun* 2019;**10**:1125.
- Xiao F, Liu Y, Zhang Z, et al. Tobacco extracts promote PD-L1 expression and enhance malignant biological differences via mTOR in gefitinib-resistant cell lines. *Thorac Cancer* 2020;**11**:2237-51.
- Hoff CM. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Oncol* 2012;**4**:419-32.
- Zevallos JP, Mallen MJ, Lam CY, et al. Complications of radiotherapy in laryngopharyngeal cancer effects of a prospective smoking cessation program. *Cancer* 2009;**115**:4636-44.
- Sathasivam HP, Davies GR, Boyd MN. Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study. *Head Neck* 2018;**40**:46-54.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées à Mme Princen F, Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.
Email : fabienne.princen@chuliege.be