

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 3 de CONSTANTINE



Faculté de Médecine
Département de Médecine



THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales

LE CANCER DU POUMON

DU NON-FUMEUR

Docteur : YOUNSI ZAIM

Maître assistant en Oncologie Médicale

Service d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire
de Constantine Abdel Ali Benbaatouche

Directeur de thèse

Professeur : SADOUKI MOHAMED

Hôpital Central de l'Armée Mohamed Seghir Nekkache

Le Jury

Président : Pr. Bensalem Assia

Faculté de Médecine de Constantine

Membres : Pr. Beddar Leila

Faculté de Médecine de Constantine

Pr. Djedi Hanane

Faculté de Médecine d'Annaba

Pr. Djeghri Yacine

Faculté de Médecine de Constantine

Année 2018-2019

Dédicaces

À la mémoire de mes patients décédés et À mes malades.

À mes très chers parents. Aucune dédicace, chers parents, ne pourrait exprimer l'affection et l'amour que je vous porte. Vos sacrifices innombrables et votre dévouement furent pour moi la plus grande des motivations. Merci de m'avoir inculqué ces belles valeurs qui sont aujourd'hui des principes. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je vous aime.

À mon épouse :

Qui a toujours su m'encourager, pour sa patience et son aide qui m'ont permis d'évoluer dans ma carrière professionnelle.

À mes enfants

Sofiane et Wadjedane, les prunelles de mes yeux, que dieu me les protège et me les garde.

Tous ceux que j'ai omis de citer.

Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé ensemble.

J'espère pour vous une vie pleine de bonheur

Remerciement

A notre maitre monsieur le professeur SADOUKI MOHAMED

J'avais le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avais trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À notre maitre et présidente de thèse Pr. A.BENSALEM

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider notre jury,

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

À mes maîtres et honorables membres de Jury :

À notre maitre et juge Pr. L.BEDDAR

Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur me touche infiniment et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et mon profond respect.

À notre maitre et juge Pr. H.DJEDI

Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver ici, chère Maitre, le témoignage de ma grande estime et ma sincère reconnaissance.

À notre maitre et juge Pr. Y.DJEGHRI

Je suis infiniment sensibles à l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse .je vous remercie de votre accompagnement dans la mise en œuvre et la finalisation de cette thèse. Veuillez croire, cher Maitre, à l'assurance de mon respect et de ma grande reconnaissance.

Je remercie également tous les collègues et amis qui m'ont aidé directement ou indirectement à la concrétisation de ce projet.

Liste des Abréviations

ADK : Adénocarcinome.

ALK: anaplastic lymphoma kinase.

ATCDS: Antécédents

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive.

CBP : Cancer broncho pulmonaire.

CBNPC : Cancer bronchique non à petite cellule.

CBNF : Cancer bronchique du non-fumeur.

CE : Carcinome épidermoïde.

CIRC : centre international de recherche contre le cancer

CNPC : Cancer non à petites cellules.

CPC : Cancer à petites Cellules.

CK : Cytokératines.

ECG : Électrocardiogramme.

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire.

EGFR: Epidermal growth factor receptor.

EPH : Etablissement public hospitalier

ET : Écart type.

HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques.

HCA: Hopital central de l'armée

HMRUC : Hopital militaire regional universitaire de Constantine

HMRUO : Hopital militaire regional universitaire d'Oran

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer.

ILCCO: L'International Lung Cancer Consortium

ITK : Inhibiteurs des tyrosines kinases.

MET: Facteur de transition épithéliale mésenchymateuse.

OMS : Organisation mondiale de la Santé.

PD-EGF : Facteur de croissance endothélial dérivé des plaquettes.

PS: Status de Performance.

RCC : Radio chimiothérapie concomitante

TBC: Tuberculose pulmonaire

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.

TEP-SCAN : Tomographie par émission de positrons couplée au scanner.

TNEP: Tumeur neuroendocrine pulmonaire.

TTF1: Thyroid transcription factor 1.

VEGF: Vascular endothelial growth factor.

VEMS : Volume expiratoire maximum seconde.

Table des Matières

A.	INTRODUCTION	14
B-	REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	17
I.	APPAREIL RESPIRATOIRE.....	18
1.	Poumons et topographie pulmonaire	18
2.	Bronches.....	19
II.	ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER BRONCHOPULMONAIRE	21
1.	Incidence	21
2.	Mortalité par cancer du poumon.....	22
3.	Évolution dans le temps	23
4.	Age	23
5.	Sexe	23
6.	Survie.....	24
7.	Epidémiologie du cancer bronchique du non-fumeur	24
III.	FACTEURS DE RISQUE DE CANCERS DU POUMON	25
1-	TABAC	25
2-	FACTEURS DE RISQUE PROFESSIONNELS.....	28
3-	RADON.....	34
4-	POLLUTION ATMOSPHERIQUE.....	35
5-	ÉMISSIONS DES MOTEURS DIESEL	36
6-	LA FUMÉE DE BIOCOMBUSTIBLES.....	37
7-	ANTÉCÉDENTS DE MALADIES RESPIRATOIRES	37
8-	FACTEURS HORMONAUX	39
9-	LES PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES AU CANCER BRONCHIQUE.....	40
10-	L'OBÉSITÉ.....	43
11-	L'ALIMENTATION.....	43
12-	L'ACTIVITÉ PHYSIQUE	44
IV.	LES BIOMARQUEURS ACTUELS EN ONCOLOGIE THORACIQUE.....	44
1.	Anomalies des voies de signalisation des facteurs de croissance.....	44
2.	Réarrangements d'ALK et protéine de fusion.....	46
3.	Mutations K-ras	46
4.	Réarrangement de RET	47

5.	Mutations de BRAF.....	47
6.	Amplifications et mutations d'HER2	47
7.	Les réarrangements de ROS1	47
8.	Gènes de susceptibilité aux différentes chimiothérapies	48
V.	LA CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE 2015	48
1.	Adénocarcinomes	48
2.	Carcinomes épidermoïdes ou malpighiens	49
4.	Carcinome basaloïde	50
5.	Tumeurs neuroendocrines	50
6.	Les carcinomes à grandes cellules.....	51
7.	Carcinomes sarcomatoïdes, pléomorphes, à cellules fusiformes ou géantes.....	52
8.	Lésions pré-invasives	52
VI.	DEMARCHE DIAGNOSTIQUE.....	52
1.	Présentations cliniques	52
2.	Étape radiologique.....	54
3.	La Bronchoscopie.....	56
4.	La médiastinoscopie	57
5.	Étape anatomopathologique	57
VII.	CLASSIFICATION TNM.....	58
	<i>8^{eme} EDITION TNM</i>	58
VIII.	BILAN PRE THERAPEUTIQUE.....	60
IX.	STRATEGIE THERAPEUTIQUE	62
1.	Buts.....	62
2.	Moyens thérapeutiques.....	62
A.	Chirurgie.....	62
B.	La radiothérapie.....	65
C.	Traitement systémique	66
3.	Modalités thérapeutiques.....	66
A.	Cancer non à petites cellules :	66
B.	Cancer à petites cellules :	69
X.	EVOLUTIONS ET SURVIE	72
XI.	FACTEURS PRONOSTIQUES.....	72

C- ETUDE PRATIQUE	73
I- METHODOLOGIE	74
1- Protocole d'étude.....	74
A-Type et durée de l'étude.....	74
B-Population d'étude.....	74
C-Critères d'inclusion et de non inclusion	74
D-Echantillon d'étude	74
E-Recrutement des patients	74
G-Collaboration scientifique	75
H- Recueil des données	75
2- L'analyse statistique	77
II- RESULTATS	78
<i>I- Caractéristiques de la population d'étude.....</i>	79
1- Répartition selon le sexe.....	79
2- Répartition selon l'âge.....	80
3- Répartition selon l'origine géographique	81
4- Répartition selon la structure hospitalière de recrutement	82
5- Répartition selon le statut matrimonial.....	83
6- Répartition selon le statut de performance (PS)	84
7- Répartition selon l'IMC.....	85
<i>II- Caractéristiques de la tumeur primitive</i>	86
1- Localisation de la tumeur primitive.....	86
2- Répartition selon la topographie de la tumeur.....	87
<i>III- Répartition selon le délai de prise en charge.....</i>	88
<i>VI- Les facteurs de risque.....</i>	89
1- Tabagisme passif	89
2- Pollutions domestiques.....	89
3- Pollution atmosphérique.....	90
4- Antécédents	91
A- Antécédents personnels	91
B- Antécédents familiaux de cancer.....	91
5- Facteurs productifs féminin.....	93

<i>V- Données cliniques</i>	96
1- Symptômes révélateurs.....	96
2- Tomodensitométrie thoracique.....	97
3- Les moyens de confirmation diagnostique	98
<i>VI- Étude anatomopathologique</i>	100
1- Le type histologique	100
2- Statut d'immunohistochimie	101
3- La recherche de mutation EGFR	101
<i>VII- Bilan d'extension</i>	104
<i>VIII- La classification TNM</i>	105
1- Staging.....	105
2- Sites métastatiques	105
<i>IX- Stratégie thérapeutique</i>	107
1- Traitement chirurgical	107
2- Traitement systémique	107
3- Radiothérapie.....	110
<i>X- Etude de profil moléculaire EGFR</i>	113
1- Profil moléculaire EGFR en fonction de sexe	113
2- Le profil moléculaire en fonction de facteurs hormonaux	113
3- Profil moléculaire en fonction des antécédents des maladies respiratoires.....	113
4- Profil moléculaire en fonction de type histologique.....	113
5- Profil moléculaire en fonction de l'exposition aux facteurs de risque de CBP	113
<i>XI- Etude de type histologique</i>	114
1- Type histologique en fonction de sexe	114
2- Type histologique en fonction de l'exposition aux facteurs de risque de CBP	114
<i>XII- Localisation tumorale en fonction de type histologique</i>	115
<i>XIII- L'étude de la survie globale</i>	116
1- La moyenne de la survie globale	116
2- Survie globale en fonction de l'âge	116
4- Survie globale en fonction de stade TNM.....	118
5- Survie globale en fonction de statut PS	119
6- Survie globale en fonction de l'indice de masse corporelle	120

7-	Survie globale en fonction du délai de prise en charge	121
9-	Survie globale en fonction des antécédents néoplasiques	123
10-	Survie globale en fonction du statut ménopausique	124
11-	Survie globale en fonction du type histologique	125
12-	Survie globale en fonction du profil moléculaire EGFR	126
13-	Survie globale en fonction de la localisation métastatique.....	127
14-	Survie globale en fonction de traitement.....	128
A-	Chirurgie.....	128
B-	Radiochimiothérapie concomitante	129
C-	Chimiothérapie	130
15-	Survie globale en fonction de la réponse thérapeutique	131
<i>I-</i>	<i>Caractéristiques cliniques et histologiques chez les patients non-fumeurs.....</i>	<i>135</i>
1-	L'âge.....	135
2-	Sexe	136
3-	Caractéristiques histologiques	138
5-	Le stade.....	142
6-	Délai de prise en charge	143
<i>II-</i>	<i>Les facteurs de risque.....</i>	<i>144</i>
1-	Exposition au tabagisme passif	144
2-	Antécédents familiaux du cancer.....	147
3-	Facteur reproductif féminins	149
4-	Expositions professionnelles chez les non-fumeurs	151
5-	Effet des expositions environnementales chez les non-fumeurs	152
6-	La pollution domestique	154
7-	Effet des antécédents de pathologies respiratoires	157
<i>III-</i>	<i>Association entre localisation tumorale et facteurs de risque</i>	<i>158</i>
<i>IV-</i>	<i>Analyse de la survie.....</i>	<i>159</i>
<i>V-</i>	<i>Limites et avantages de l'étude</i>	<i>161</i>
D-	CONCLUSION et PERSPECTIVES	162
E-	BIBLIOGRAPHIE	164
G-	ANNEXES	181

Liste des Figures

Figure 1: Situation des segments à la surface des poumons[6]	19
Figure 2 : Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux[8]	20
Figure 3: Incidences standardisées du CBP à Alger et Oran et Sétif de 1996 à 2010 en fonction du sexe	22
Figure 4 : Répartition selon le sexe	79
Figure 5: Répartition selon les tranches d'âge	80
Figure 6: Répartition selon l'origine géographique.....	81
Figure 7: Répartition selon la structure hospitalière de recrutement	82
Figure 8: Répartition selon le statut matrimonial	83
Figure 9: Répartition selon le statut de performance (PS).....	84
Figure 10: Répartition selon l'IMC	85
Figure 11: Répartition selon la localisation de la tumeur	86
Figure 12: Répartition selon la topographie de la tumeur	87
Figure 13: Répartition selon le siège de la tumeur	87
Figure 14: Répartition selon le délai de PEC	88
Figure 15: Répartition selon l'âge aux premières règles	93
Figure 16: Répartition selon le statut ménopausique.....	94
Figure 17: Répartition selon la parité	94
Figure 18: Répartition selon les symptômes révélateurs	96
Figure 19: Répartition selon La classification TNM (T).....	97
Figure 20: Répartition selon La classification TNM (N)	98
Figure 21 : Répartition selon les biopsies des métastases	99
Figure 22: Répartition selon les moyens de confirmation histologique (autres)	99
Figure 23: Répartition selon le type histologique.....	100
Figure 24: Répartition selon le statut TTF1	101
Figure 25: Répartition selon la recherche de la mutation EGFR.....	103
Figure 26: Répartition selon le stade de la maladie.....	105
Figure 27: Répartition selon le type des métastases	106
Figure 28: Répartition selon le nombre des sites métastatiques	106
Figure 29: Répartition selon le traitement chirurgicale	107
Figure 30: Répartition selon les traitements systémiques	109
Figure 31: Les protocoles de chimiothérapie de 1 ^{ère} lignée	109
Figure 32: répartition selon RCC	110
Figure 34: Evaluation de la réponse thérapeutique	112
Figure 35 ; Survie globale en fonction de SEXE	117
Figure 36 : Survie globale en fonction de stade TNM	118

Figure 37 : Survie globale en fonction de statut PS	119
Figure 38 : Survie globale en fonction de de l'IMC.....	120
Figure 39 : Survie globale en fonction du délai de prise en charge.....	121
Figure 40 : Survie globale en fonction de Tabagisme passif.....	122
Figure 41 : Survie globale en fonction des antécédents du cancer	123
Figure 42 : Survie globale en fonction du statut ménopausique.....	124
Figure 43 : Survie globale en fonction du type histologique.....	125
Figure 44 : Survie globale en fonction du profil moléculaire EGFR	126
Figure 45 : Survie globale en fonction des localisations hépatiques	127
Figure 46 : Survie globale en fonction de traitement (chirurgie)	128
Figure 47 : Survie globale en fonction de traitement (radiothérapie).....	129
Figure 48 : Survie globale en fonction de traitement (chimiothérapie).....	130
Figure 49 : Survie globale en fonction de la réponse thérapeutique	131

Liste des Tableaux

Tableau 1: Signes fonctionnels les plus fréquents[178]	54
Tableau 2: classification TNM par stade.....	60
Tableau 3: Répartition selon l'exposition au tabagisme passif	89
Tableau 4: Répartition selon l'exposition aux pollutions domestique.....	90
Tableau 5 : Répartition selon les antécédents.....	92
Tableau 6 : Répartition selon les facteurs productifs féminins	95
Tableau 7: Répartition selon les symptômes révélateurs.....	96
Tableau 8: Répartition selon le type des métastases.....	105
Tableau 9: Répartition selon les traitements systémiques.....	108
Tableau 10: Évaluation de la réponse thérapeutique.....	111
Tableau 11: Type histologique en fonction de sexe	114
Tableau 12: Type histologique en fonction l'exposition au tabagisme passif domestique	114
Tableau 13: Type histologique en fonction l'exposition aux huiles de cuisson	114
Tableau 14 : Survie globale.....	116
Tableau 15: Survie globale en fonction de l'AGE	116
Tableau 16: Survie globale en fonction de SEXE.....	117
Tableau 17: Survie globale en fonction de stade TNM.....	118
Tableau 18: Survie globale en fonction de statut PS.....	119
Tableau 19 : Survie globale en fonction de l'IMC	120
Tableau 20: Survie globale en fonction du délai de prise en charge	121
Tableau 21 : Survie globale en fonction du Tabagisme passif.....	122
Tableau 22: Survie globale en fonction des antécédents du cancer	123
Tableau 23 : Survie globale en fonction du statut ménopausique	124
Tableau 24 : Survie globale en fonction du type histologique	125
Tableau 25 : Survie globale en fonction du profil moléculaire EGFR.....	126
Tableau 26: Survie globale en fonction des localisations hépatiques	127
Tableau 27: Survie globale en fonction de traitement (chirurgie).....	128
Tableau 28: Survie globale en fonction de traitement (radiothérapie)	129
Tableau 29 : Survie globale en fonction de traitement (chimiothérapie).....	130
Tableau 30: Survie globale en fonction de la réponse thérapeutique.....	131
Tableau 31 : Tableau récapitulatif des principales caractéristiques de la population d'étude.....	132
Tableau 32 : Comparaison des résultats d'études (AGE).....	136
Tableau 33 : Comparaison des résultats d'études (SEXE).....	137
Tableau 34 : Comparaison des résultats d'études (type histologique)	139
Tableau 35 : Comparaison des résultats d'études (mutation EGFR).....	141

Tableau 36: Comparaison des résultats d'études (stade).....	142
Tableau 37: Comparaison des résultats d'études (délais de PEC).....	143
Tableau 38: Comparaison des résultats d'études (Tabagisme passif)	146
Tableau 39 : Comparaison des résultats d'études (Antécédent familiaux).....	148
Tableau 40 : Comparaison des résultats d'études (Facteurs productifs)	150
Tableau 41: Comparaison des résultats d'études (Biocombustible).....	156
Tableau 42: Comparaison des résultats d'études (maladies respiratoires)	158
Tableau 43: Comparaison des résultats d'études (survie)	160

A. INTRODUCTION

Au cours du siècle dernier, le cancer du poumon a progressé d'une maladie rare et obscure au cancer le plus fréquent dans le monde et le plus meurtrier.

À la fin des années 1840, l'auteur britannique Hasse n'a pu trouver plus de 22 cas du cancer du poumon, en 1912, Adler identifia seulement 374 cas publiés.

Actuellement le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent à travers le monde, avec un nombre de nouveaux cas estimé à 02 millions en 2018 et un nombre de décès estimé de 1,7 million[1].

Il s'agit d'un problème de santé publique, et son incidence ne cesse d'augmenter depuis les années 1950.

Les disparités d'incidence et de mortalité selon les pays sont prononcées.

Chez les femmes, il s'agit de la troisième localisation la plus fréquente [2].

Le tabagisme actif est la principale étiologie, avec une évolution du cancer bronchique parallèle aux ventes de tabac ; il s'agit donc d'un cancer évitable.

Cependant, dans la littérature, le cancer bronchique du non-fumeur (CBNF) c'est-à-dire des individus ayant consommé moins de 100 cigarettes au cours de leur existence est évalué à 10 % à 25 % des CBP [3] et est aujourd'hui considéré comme une entité en soi.

Fréquence des cancers broncho-pulmonaires du non-fumeur :

L'incidence de cancer de non-fumeur est loin d'être négligeable, en effet représente environ 25% de l'ensemble des cancers bronchique ; il cause chaque année environ 300000 décès dans le monde.

À la fin des années 1990, Bofetta et al ont noté que l'incidence des CBNF avait été multipliée par 3,6 dans une cohorte suédoise d'hommes non-fumeurs entre 1976-1980 et 1991-1995.

Aux Etats-Unis, plus de 10% des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire sont des non-fumeurs, ce qui représente un total d'environ 21500 patients par an.

L'étude KBP-2010-CPHG découvre que la proportion de cancers broncho-pulmonaires diagnostiquée chez des non-fumeurs a progressé significativement de 7% en 2000 à 11% en 2010 ($p < 0,0001$)[4].

Caractéristiques cliniques du cancer broncho-pulmonaire du non-fumeur :

Chez les patients non-fumeurs, le sous-type de cancer broncho-pulmonaire le plus fréquent est l'adénocarcinome, qui représente entre 67% et 76% des cas ; 60% à 70% de ces patients sont des femmes.

La survie globale des patients non-fumeurs porteurs de CBP métastatique est significativement supérieure à celle des patients fumeurs, quel que soit le traitement anti-tumoral administré.

Cause des cancers broncho-pulmonaires du non-fumeur :

L'absence d'exposition directe au tabagisme implique logiquement l'exposition à d'autres facteurs de risque.

Les causes du cancer bronchique chez le non-fumeur ne sont pas élucidées.

Près de 30% des cas semblent liés à une exposition au tabagisme passif, et près de 25% des cas à une exposition domestique au radon.

On estime que 4% des cas sont associés à des expositions professionnelles, et 2% des cas à des polluants atmosphériques .

Au total, près de 40% des CBNF restent « inexplicables ».

Diverses hypothèses ont été émises: inhalation d'huiles de cuisson , de vapeurs de charbon d'amiante, d'arsenic, de métaux lourds (chrome, nickel, fer), ou de suies.

Certains ont suggéré l'influence de facteurs alimentaires, d'antécédents de maladie pulmonaire inflammatoire ; l'augmentation de risque de développer un CBNF avec une histoire familiale suggère un rôle génétique héréditaire.

Mutations oncogéniques des cancers broncho-pulmonaires du non-fumeur :

Certaines altérations moléculaires sont plus fréquentes que chez les non-fumeurs parmi lesquelles les mutations activatrices du gène codant pour l'EGFR, les réarrangements EML4-ALK ou encore les mutations HER ou la translocation RET.

Particularités thérapeutiques des cancers broncho-pulmonaires du non-fumeur :

Les progrès effectués dans la compréhension de l'oncogenèse, en particulier dans les adénocarcinomes des non-fumeurs, ont permis de développer des thérapies ciblant des voies de signalisation anormalement activées et responsable d'addiction oncogénique (anti l'EGFR et les anti ALK).

Nous avons réalisé cette étude afin d'analyser les caractéristiques des non-fumeurs atteints d'un cancer bronchique, et en particulier les caractéristiques cliniques, histologiques et comprendre les facteurs de risque dans cette population.

Une analyse des différences entre hommes et femmes au sein de cette population a également été effectuée afin de déterminer si certains facteurs de risque étaient plus ou moins liés au sexe.

L'analyse de la survie dans cette cohorte : certains facteurs pronostiques sont connus pour intervenir sur la survie des patients atteints de cancer bronchique comme la performance statut OMS, le stade TNM, l'âge.

Notre étude cherche à confirmer des données bien connues : la prédominance féminine, et d'adénocarcinomes, de même que le rôle de certains facteurs de risque tel que l'exposition au tabagisme passif chez les femmes et l'exposition aux fumées domestiques, à la pollution atmosphérique, aux facteurs hormonaux ou à certaines pathologies respiratoires.

Sur le plan moléculaire, cette étude devrait permettre de mieux redéfinir les facteurs cliniques, pathologiques et épidémiologiques associés à la présence de certaines mutations somatiques, permettant ainsi de mieux les détecter.

Objectifs de l'étude

A-Objectif principal :

Déterminer le profil épidémiologique, et clinique du cancer bronchique des non-fumeurs.

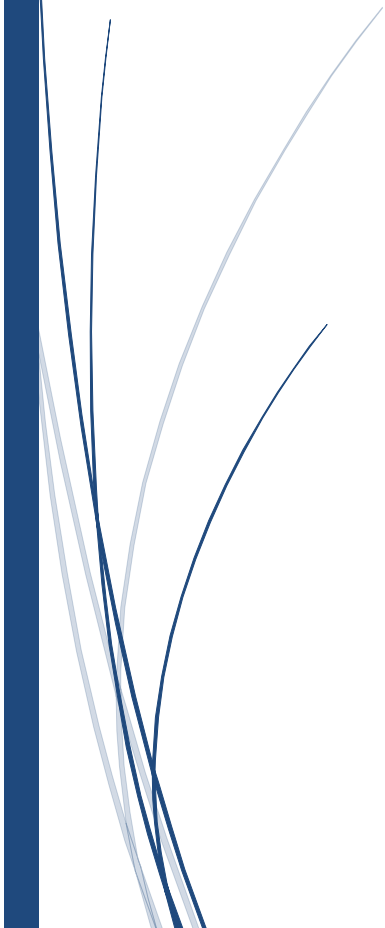
B-Objectifs secondaires :

Déterminer le profil histologique et moléculaire des CBNF.

Déterminer les facteurs de risque des CBNF.

Evaluer la survie pour les CBNF.

B- REVUE BIBLIOGRAPHIQUE



I. APPAREIL RESPIRATOIRE

1. Poumons et topographie pulmonaire

Demi-cônes à base diaphragmatique, situés dans la partie supérieure de la cage thoracique, les poumons sont séparés l'un de l'autre par le médiastin, rapport essentiel de leur face interne.

Leur convexité est en rapport avec la paroi thoracique et le sommet du cône s'insinue dans la base du cou, région dénommée défilé cervico thoracique.

L'intérieur de la cage thoracique, le médiastin et le poumon sont tapissés par la plèvre.

Au niveau du médiastin, cette séreuse enveloppe les structures bronchovasculaires par lesquelles le poumon communique avec le cœur et la trachée (hile du poumon), et se prolonge vers le bas par adossement des deux feuillets pleuraux pour former un « méso pleural » (ligament triangulaire du poumon).

L'espace compris entre les structures ainsi tapissées par la plèvre constitue la cavité pleurale.

Chaque poumon se divise en lobes limités par des scissures puis en segments (unités anatomique et chirurgicale [5]), en sous-segments et ainsi de suite.

L'unité macroscopique (et physiologique) la plus petite du poumon est le lobule pulmonaire identifiable à la surface du poumon par de fines lignes dessinant un polygone.

Depuis 1955 [6], on sait que chaque lobe, chaque segment de lobe et chaque sous-segment a un volume et une situation précis et invariables (seul change le lieu d'origine des rameaux bronchiques segmentaires et sous-segmentaires) : connaître cette topographie est essentiel pour localiser une affection sur les radiographies face et profil et pour repérer les nodules en tomodensitométrie.

POUMON DROIT	NOM	N°	NOM	POUMON GAUCHE
Lobe supérieur	Apical	1	Apical	Culmen
	Antérieur ou ventral	2	Antérieur ou ventral	
	Postérieur ou dorsal	3	Postérieur ou dorsal	
Lobe moyen	Latéral ou externe	4	Supérieur	Lingula
	Médial ou interne	5	Inférieur	
Lobe inférieur	Apical ou supérieur (Nelson)	6	Apical ou supérieur	Lobe inférieur
	Médial ou para cardiaque	7	Médial ou para cardiaque	
	Antérieur ou ventrobasal	8	Antérieur ou ventrodorsal	
	Latéral ou latérobasal	9	Latéral ou latérobasal	
	Postérieur ou terminobasal	10	Postérieur ou terminobasal	

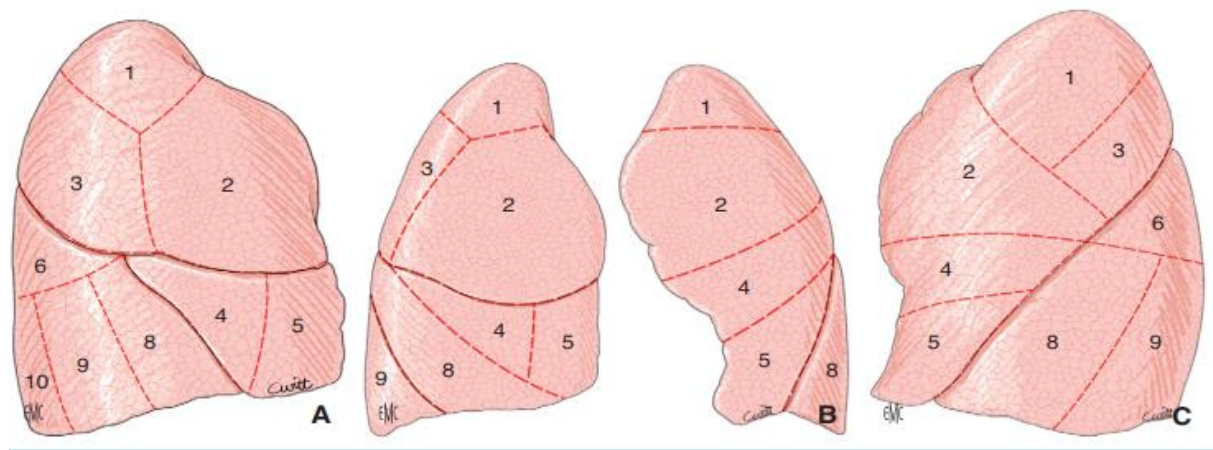


Figure 1: Situation des segments à la surface des poumons[6]

Constituant des poumons

À l'inverse de la topographie pulmonaire qui est constante, la distribution des bronches, des artères et des veines pulmonaires subit des variations fréquentes.

2. Bronches

Elles sont moins fixes que les territoires pulmonaires.

Les bronches souches (première génération) proviennent de la bifurcation de la trachée qui se produit à hauteur de l'angle de Louis en avant et du bord inférieur de la quatrième vertèbre thoracique en arrière.

Elles se divisent ensuite en bronches lobaires (deuxième génération), segmentaires (troisième génération), sous-segmentaires (quatrième génération) et ainsi de suite jusqu'à l'alvéole (27 divisions ou générations chez l'homme [7]).

3. La cartographie du drainage lymphatique du poumon a été élaborée par l'International Association for the Study of Lung Cancer (l'IASLC)[8] (Figure 2).

N°	NOM
2 R- 4R	chaîne para trachéale droite
2L-4L	chaîne para trachéale gauche
5	ganglions sous-aortiques
6	ganglions para-aortiques
7	ganglions inter-trachéobronchiques
8	ganglions latéro-œsophagiens
9	ganglions du ligament triangulaire
10-11	ganglions intra pulmonaires et extra-lobaires
12-13-14	ganglions intra-lobaires

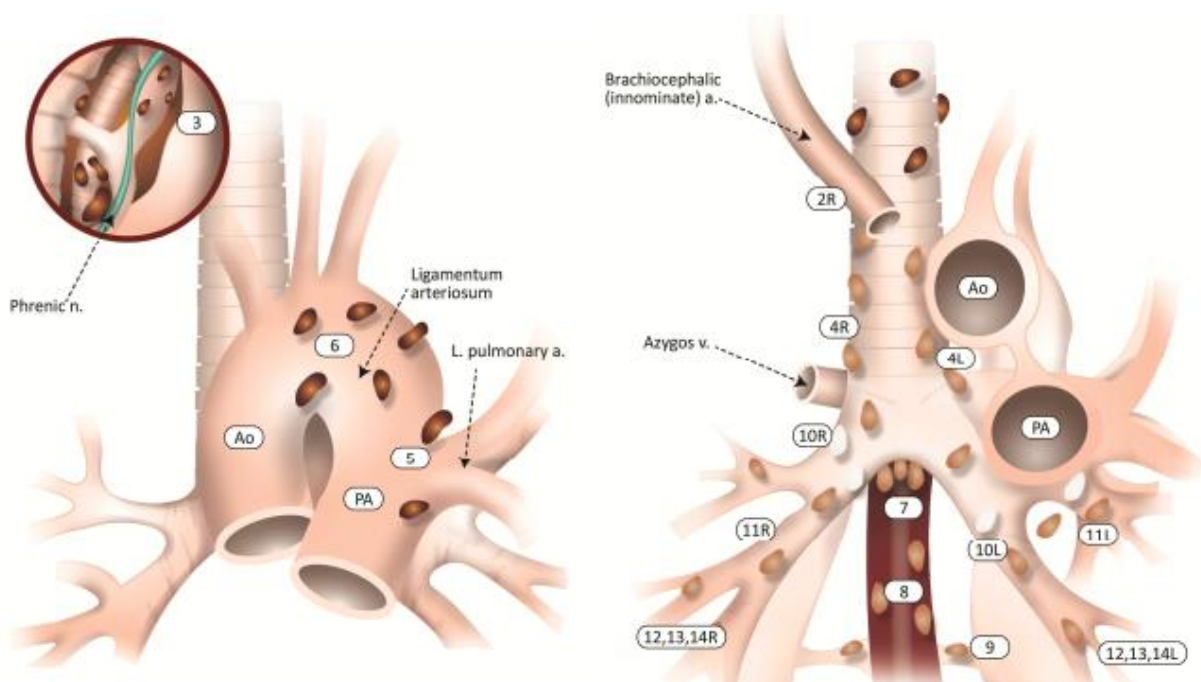


Figure 2 : Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux[8]

II. ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER BRONCHOPULMONAIRE

1. Incidence

a. Le cancer du poumon dans le monde

Le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) publie régulièrement des rapports sur l'état du cancer dans le monde.

Le dernier rapport de 2018 fait état d'un nombre de nouveaux cas estimé à 2,09 millions en 2018 (soit 11,6 % du nombre total de cancers) ; et un nombre de décès estimé de 1,76 million (soit 18,4 % du nombre total de décès)[1].

L'incidence du cancer du poumon a augmenté de façon constante ces dernières années, mais l'augmentation a été beaucoup plus importante chez la femme.

Le CBP reste le cancer le plus fréquent chez l'homme avec un taux standardisé le plus élevé en Europe centrale, Europe de l'Est et en Asie centrale (40 pour 100,000).

Les taux standardisés les plus bas se trouvent en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale (4,6 pour 100,000) [1].

Chez la femme, les taux standardisés d'incidence les plus élevés sont en Amérique du Nord, Europe du Nord et Asie de l'Est et l'Australie (15,6 pour 100,000) et les plus faibles taux en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale (2,5 pour 100,000).

b. Le cancer du poumon en Algérie

Environ 50000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année, le cancer du poumon occupe la première place chez l'homme avec 3200 cas soit 13% des cancers masculins suivi du cancer de la prostate et de la vessie [1].

Tandis que chez la femme il occupe la 10^e place avec 564 nouveaux cas soit une incidence de 1.9% des cancers féminins[1].

- Incidence entre 2001 et 2010, wilaya de Sétif :

L'incidence du CBP était plus ou moins stable de 1986 jusqu'à 2003, puis a nettement augmenté ces dernières années puisqu'elle est passée de 1,7 pour 100 000 en 2003 à 4 pour 100 000 en 2010[9].

Le taux d'incidence brute pour 100.000 habitants est de 12,6 chez l'homme et de 2,4 chez la femme, alors que les taux d'incidence standardisés sont respectivement de 20,5 et 3,4/100000.

Cette tumeur touche 5 fois plus l'homme que la femme.

L'âge médian chez l'homme est de 62 ans [10].

Une classification rigoureuse des cancers les plus fréquemment recensés dans la population de l'Ouest algérien, a permis de classer le cancer du poumon en 2^e position, avec un pourcentage d'atteinte de 10.9 % chez les deux sexes.

Le cancer du poumon occupe la première position chez les personnes de sexe masculin avec un pourcentage égal à 23.4 %, suivi du cancer de la vessie et du cancer colorectal.

Tandis, qu'il occupe le 11^{ème} rang chez les personnes de sexe féminin avec un pourcentage de 1.1% et se trouve largement devancé par le cancer du sein[11].

- Alger

Le cancer du poumon, rare chez la femme fait son apparition parmi les dix cancers les plus fréquents avec une incidence de 4.3 nouveaux cas pour 100.000 femmes soit le nombre de 70 nouveaux cas qui augmente de façon importante.

la tranche d'âge la plus touchée est celle de 70 ans[12].

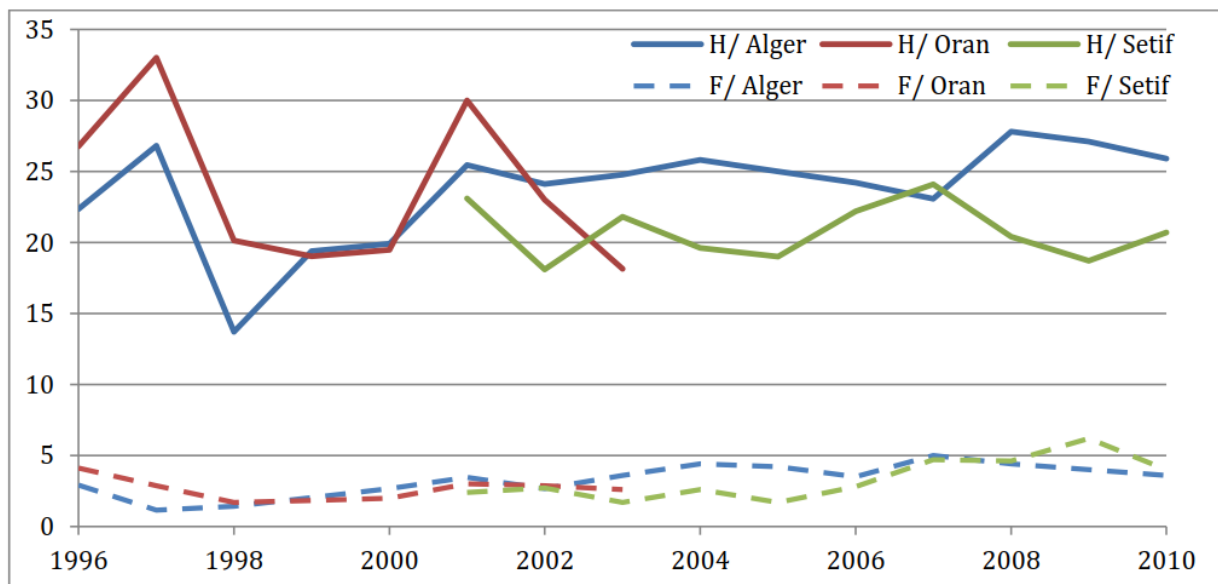


Figure 3: Incidences standardisées du CBP à Alger et Oran et Sétif de 1996 à 2010 en fonction du sexe

2. Mortalité par cancer du poumon

Le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier.

Il occupe toujours la première position avec 1,76 million décès ce qui représente près d'un cinquième des décès par cancer (18,4 %)[1].

Chez les hommes, le cancer du poumon est la principale cause de décès dans la plupart des pays d'Europe orientale, d'Asie occidentale (notamment dans l'ancienne Union soviétique), d'Afrique du Nord, la Chine et l'Asie du Sud-est[1].

Chez les femmes, le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer dans 28 pays (Amérique de nord, la Chine et l'Europe).

En Algérie le taux de mortalité chez l'homme est estimé à 3000 décès par an soit 12 %.

3. Évolution dans le temps

Une analyse récente des tendances de l'incidence dans 26 pays européens a révélé que les taux chez les hommes âgés de 35 à 64 ans avaient diminué ces dernières années, y compris dans les pays d'Europe de l'Est, bien que les taux continuaient d'augmenter en Bulgarie[13].

Chez les femmes, l'épidémie est moins avancée et, contrairement aux hommes, la plupart des pays observent toujours une tendance à la hausse de l'incidence[13].

Aux États-Unis, les taux d'incidence du cancer du poumon sont maintenant plus élevés chez les jeunes femmes que chez les jeunes hommes, la tendance se limitant aux Blancs non hispaniques et aux Hispaniques; curieusement, une différence de tabagisme liée au sexe n'est pas considérée comme un facteur explicatif probable[14].

4. Age

Décrit par McCarthy et al comme «sans doute le facteur de risque le plus important chez les non-fumeurs» [15].

L'influence de l'âge sur le risque de cancer du poumon a été observée constamment.

Bien que considérée comme une maladie rare chez les moins de 40 ans, les taux d'incidence du cancer du poumon augmentent considérablement avec l'âge, et cette tendance a été démontrée parmi les populations de fumeurs, d'anciens fumeurs et de non-fumeurs.

La tendance à l'accentuation des taux d'incidence du cancer du poumon parmi les populations âgées a été observée à maintes reprises, dans des nombreuses études et revues [15-17].

5. Sexe

Lorsqu'on examine la relation entre le sexe et les CBNF, il est important de se rappeler que les femmes représentent la population dominante des non-fumeurs, particulièrement parmi les personnes plus âgées.

Dans une étude réalisée en 2004 par Nordquist et al, ils ont observé que 78% de cohortes de non-fumeurs été des femmes, comparativement à seulement 54% dans la cohorte des fumeurs[18].

Pour cette raison, il est important d'interpréter les résultats concernant les CBNF selon le sexe avec prudence, car les femmes représentent une population à risque majoritaire.

Malgré cela, une méta-analyse de 2007 de Wakelee et al, analysant les résultats de 6 grandes études de cohorte, ont identifié une incidence élevée de CBNF chez les femmes par rapport aux hommes (taux de 4,8-13,7 / 100 000 années-personnes pour les hommes contre 14,4- 20,8 / 100 000 années-personnes pour les femmes) [19].

Bien que l'incidence de CBNF soit plus élevée chez les femmes que chez les hommes, la survie reste meilleure que chez les hommes (taux de mortalité normalisé selon l'âge de

10,5 / 100 000 années-personnes chez les hommes, contre 8,9 / 100 000 années-personnes chez les femmes) [17].

6. Survie

Globalement, le cancer du poumon est un cancer dont le pronostic est très défavorable.

Il est généralement admis que seulement 15 % des malades survivent à 5 ans du diagnostic.

Les carcinomes non à petites cellules sont globalement associés à un meilleur pronostic vital que les carcinomes à petites cellules.

Le taux de survie à 5 ans chez les hommes atteints d'un carcinome non à petites cellules est de 14.8 % contre 20.3 % pour les femmes.

De même, le taux de survie à 5 ans chez les hommes atteints de carcinomes à petites cellules est de 5.1 % contre 7.1 % chez les femmes.

7. Epidémiologie du cancer bronchique du non-fumeur

La définition d'un individu non-fumeur est strictement consensuelle : il s'agit d'une personne ayant fumé moins de 100 cigarettes (5 paquets standards) au cours de toute sa vie.

Le terme « non-fumeur » doit ainsi s'entendre au sens anglo-saxon du terme :

« jamais-fumeur » (never smoker) [20].

En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé estimait que 25% des CBP dans le monde survenaient chez des individus non-fumeurs [3].

Considéré comme une entité à part, le CBNF était alors la 7^{ème} cause de mortalité par cancer dans le monde.

Le CBNF est toutefois une entité dont la prévalence est très variable selon les différentes régions du monde.

Il est ainsi très fréquent en Asie du Sud-Est (plus de 20% des cas de CBP, mais sa prévalence en Europe et en Amérique du Nord est plus modeste (5% et 10 % respectivement).

Aux États-Unis, il serait dans le top 10 des causes de mortalité par cancer s'il était considéré à part.

En Europe, il s'agirait alors de la 9^e cause de mortalité par cancer chez les femmes.

En France l'étude du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux retrouvait quant à lui en 2000, une prévalence de 2,5% chez les hommes et 32,3% chez les femmes [21].

En France, l'étude du CPHG a été renouvelée en 2010, avec la même méthodologie, et donne donc des informations intéressantes sur l'évolution du CBNF.

Elle découvre ainsi que la proportion de CBP diagnostiquée chez des non-fumeurs a progressé significativement de 7% en 2000 à 11% en 2010 ($p < 0,0001$) [22].

En Asie jusqu'à 83% des cas de cancer du poumon de non-fumeur surviennent chez les femmes, contre 15% aux États-Unis [23].

III. FACTEURS DE RISQUE DE CANCERS DU POUMON

Le poumon est, de par sa fonction, exposé très intimement à l'air, donc aux multiples polluants éventuellement contenus dans l'environnement et pénétrants dans l'organisme par inhalation.

1- TABAC

1) Tabagisme actif

Le tabagisme est de loin le facteur de risque majeur de cancer du poumon avec des fractions de risque attribuables allant jusqu'à 90 % chez les hommes et 60 % chez les femmes dans les pays européens[24].

La fumée de tabac comporte plus de 2500 substances dont près de 60 ont été identifiées comme cancérogènes ou possiblement cancérogènes.

L'effet cancérigène du tabac sur le poumon est démontré depuis les années 1950 [25].

Le risque relatif de cancer du poumon pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs est de l'ordre de 8-15 fois chez les hommes, et 2-10 fois chez les femmes.

Ce risque global est le reflet de la contribution des différents aspects du tabagisme : consommation moyenne, durée de tabagisme, délai depuis l'arrêt, âge au début de tabagisme, type de tabac et mode d'inhalation.

Parmi les fumeurs, le risque de cancer du poumon augmente avec la durée de tabagisme et le nombre de cigarettes par jour, l'effet de la durée étant beaucoup plus important que celui de la quantité.

2) Le tabagisme passif

Le tabagisme passif est lié à l'inhalation involontaire par le sujet non-fumeur des courants latéral et tertiaire de la fumée de cigarette.

Ce tabagisme, également appelé tabagisme environnemental, joue un rôle prépondérant sur les pathologies respiratoires, dès les premières années de la vie, et, aussi, sur les maladies cardiovasculaires.

Cette exposition peut être domestique, professionnelle ou publique.

La fumée de tabac altère directement la structure, les fonctions de la muqueuse respiratoire et le système immunitaire des voies respiratoires.

Le tabagisme passif reflète directement la prévalence du tabagisme dans une population, mais aussi l'attitude des fumeurs dans les endroits d'exposition potentielle dont font partie les lieux publics régulés ou non par une législation.

En Suisse (données 2004), environ 32% des adultes se disaient exposés au tabagisme passif plus d'une heure par jour, cette proportion étant sujette à variations si une politique anti-tabac (privée ou publique) était mise en place.

- Les différents courants de fumée

La fumée du tabac inhalée directement par le fumeur est appelée « courant principal ».

On oppose à ce courant principal le « courant latéral », ou secondaire, qui correspond à la fumée produite par une cigarette se consumant seule, en l'absence d'aspiration du fumeur. Enfin, le courant « tertiaire » correspond à la fumée exhalée par le fumeur [26].

Le tabagisme passif résulte de l'inhalation de la fumée provenant des courants latéral et tertiaire.

- Composition de la fumée de cigarette

La fumée du courant principal est étudiée à l'aide de « machines à fumer », permettant de séparer et de caractériser les phases gazeuses et particulaires qui la composent.

La combustion du tabac produit une fumée composée de plus de 4 000 substances, variables selon le type de tabac et son mode de fabrication.

À volume égal, le courant latéral est plus concentré en substances toxiques que le courant principal.

Ceci est lié essentiellement à la combustion spontanée incomplète du tabac du fait d'une température de 500 à 600C (vs 850C pour le courant principal) [26].

Les principales substances émises par cette combustion sont les suivantes :

- gaz carbonique (CO₂),
- monoxyde de carbone (CO) : sa concentration est 2,5 fois supérieure dans le courant latéral par rapport au courant principal,
- composés organiques volatils : aldéhydes, cétones, ammoniac, ...
- substances cancérigènes : goudrons, benzo[a]pyrène (2 fois plus concentrés dans le courant latéral que dans le courant principal), nitrosamines, ...
- irritants (acroléine), métaux (nickel, cadmium) et radicaux libres,
- nicotine : concentration 3 fois plus importante dans le courant latéral que dans le courant principal.

La quantification du tabagisme passif est très difficile.

Vivre avec un fumeur correspond à l'équivalent de la consommation active de 2 cigarettes par jour.

Toutefois, en dépit de ce niveau relativement modeste d'exposition, la durée d'exposition au tabagisme environnemental est très importante.

Ainsi, la quantité de tabac fumé, par exemple, augmente le risque de cancer du poumon à la puissance deux, alors que la durée d'exposition l'augmente à la puissance 4-5 [26, 27].

- Evaluation du tabagisme passif

L'évaluation indirecte de l'exposition à la fumée de tabac peut se faire par la mesure du monoxyde de carbone (CO) dans l'air expiré alvéolaire nécessitant une coopération du sujet. Elle est donc irréalisable chez le tout jeune enfant mais peut être faite chez les adolescents ou les parents lors de la consultation.

La mesure de l'inhalation de CO peut également être réalisée par le biais de la carboxyhémoglobine (Hb CO) présente dans le sang veineux périphérique ou artériel. Un marqueur plus spécifique de cette exposition est le dosage urinaire de la cotinine, métabolite de la nicotine.

Ce marqueur est le reflet de l'exposition tabagique des trois derniers jours.

Le pic d'excrétion urinaire de la cotinine est situé deux heures après l'inhalation de nicotine.

Une augmentation de 44 % de la cotininurie est observée par 10 heures d'exposition à la fumée de tabac [27].

La cotinine peut également être dosée dans les cheveux, reflet d'une exposition plus longue au tabagisme passif, puisque 1 cm de cheveu correspond à 1 mois d'exposition.

L'exposition la plus récente est reflétée par le dosage au niveau de la racine [27, 28].

- Le cancer du poumon et les autres cancers

Le rôle pathogène du tabagisme passif dans l'augmentation du risque de survenue du cancer du poumon repose sur cinq arguments :

1) certains patients non-fumeurs sont atteints de cancer bronchique, classiquement associé au tabagisme actif.

2) les concentrations des produits toxiques sont plus importantes dans le courant latéral que dans le courant principal, comme décrit plus haut.

3) la cotinine est retrouvée dans les urines des fumeurs passifs ;

4) il n'existe pas de seuil reconnu à l'effet pathogène de la fumée de tabac chez le fumeur actif.

5) c'est la durée du tabagisme qui l'emporte sur la consommation cumulée de tabac dans le risque de survenue de cancer bronchique.

En 1928, Schönherr était le premier à émettre l'hypothèse que les cancers du poumon chez les femmes non-fumeuses pourraient être causés par le tabagisme de leurs époux [29, 30] .

Depuis cette date, les premiers rapports scientifiques concluant à une relation de cause à effet entre le tabagisme passif et le cancer du poumon remontent à 1986.

Beaucoup d'études, notamment d'enquêtes épidémiologiques, ont établi que le tabagisme passif entraînait un excès de survenue de cancer du poumon chez les non-fumeurs.

La méta-analyse de Hackshaw et al [30] en 1997 a regroupé 37 publications d'études épidémiologiques incluant 4 626 non-fumeurs vivant ou non avec des fumeurs.

L'objectif était l'estimation du risque relatif de survenue d'un cancer pulmonaire chez les non-fumeurs soumis à un tabagisme passif par rapport à celui des non-fumeurs non exposés. L'excès de risque de développement d'un cancer du poumon était de 26 % chez les non-fumeurs vivant avec un fumeur.

Le rapport du National Cancer Institute des États-Unis, publié par l'Agence Californienne pour la Protection de l'Environnement (California EPA), conclut également au rôle cancérigène pulmonaire du tabagisme passif [31].

L'homme non-fumeur exposé au tabagisme passif sur le lieu du travail à un excès de risque de cancer du poumon de 48 %.

2- FACTEURS DE RISQUE PROFESSIONNELS

Les cancers des voies respiratoires sont particulièrement concernés par les expositions professionnelles, car l'inhalation est la voie de pénétration de nombreuses substances présentes en milieu de travail.

Le cancer du poumon est d'ailleurs le cancer le plus touché par les expositions professionnelles [32, 33].

- Facteurs de risque professionnels reconnus ou suspectés

Parmi les agents classés par le CIRC comme cancérigènes (groupe 1), probablement cancérigènes (groupe 2A) ou peut être cancérigènes (groupe 2B) pour l'homme, 34 sont associées avec un risque élevé de cancer du poumon [34].

Ces agents peuvent aussi bien être des substances bien identifiées que des activités pour lesquelles il n'a pas été possible de cerner une substance unique.

Les facteurs de risque professionnels de cancer du poumon les plus importants sont l'amiante, le diesel, et certains métaux: chrome, nickel, béryllium, cadmium, arsenic et silicium (sous forme de silice cristalline)[35].

- Fractions de risque attribuables

Chez les hommes E Imbernon rapporte des fractions de risque attribuables aux expositions professionnelles entre 13 et 30% dans les pays industrialisés [36].

Au Royaume-Uni, Rushton et al. montrent des fractions de risque attribuables entre 16,5 % (pour les cancérigènes Groupe 1 du CIRC) et 21,6 % (pour les cancérigènes avérés et probables: Groupe 1 et 2A du CIRC) chez les hommes[37].

Globalement, les fractions de risque attribuables associées à des expositions professionnelles sont très faibles chez les femmes.

En effet, plusieurs études rapportent des fractions de risque attribuables entre 2% [32] et 5 % aux États-Unis [38] et aux alentours de 5% au Royaume-Uni (4,5 % pour les cancérigènes connus et 5,5 % si on ajoute les cancérigènes probables)[39].

CBP indemnisables selon la réglementation algérienne

• Tableau N° 6 : Affections provoquées par les rayonnements ionisants.

- Tableau N° 10 ter: Affections cancéreuses causées par l'acide chromique et les chromates et bichromates alcalins ou alcalinoterreux ainsi que par le chromate de zinc.
- Tableau N° 20 : cancers provoqués par l'arsenic et ses composés minéraux.
- Tableau N° 30 : Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante.
- Tableau N° 37 : Cancers provoqués par les opérations de grillage des mattes de Nickel.
- Tableau N° 44 : Sidérose professionnelle maladies consécutives à l'inhalation de poussières ou de fumées contenant des particules de fer ou d'oxyde de fer.
- Tableau N° 81 : Affections malignes provoquées par le bischlorométhyle éther.

1)Fibres d'amiante et de laines minérales

- L'amiante

On regroupe sous le terme d'amiante ou asbeste une famille de minéraux fibreux et cristallins d'origine naturelle.

Ayant de nombreuses propriétés physico-chimiques (résistance thermique, chimique et mécanique élevée), ces fibres ont été très largement utilisées dans diverses industries pendant de longues années notamment dans les domaines de la construction navale, l'industrie pour le calorifugeage et l'étanchéité, l'industrie textile, l'industrie de l'automobile (matériaux de friction), et du BTP.

L'amiante a également été utilisé sous forme de flocages destinés à accroître la résistance au feu des structures ou améliorer l'isolation phonique et acoustique.

- Amiante et cancer du poumon

L'amiante est sans conteste la plus fréquente des expositions professionnelles associées au cancer bronchique.

Faisant suite à l'étude princeps de Doll et al. en 1955 [40], plusieurs études épidémiologiques ont été consacrées à l'étude de la relation entre cancer bronchique et exposition à l'amiante.

Un excès significatif de décès par cancer bronchique attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante a ainsi été observé pour des secteurs industriels de transformations de l'amiante (amiante textile, amiante-ciment, ...) ou dans des secteurs d'utilisation secondaire de ce produit tels que les chantiers navals, la production d'électricité, la maintenance industrielle, l'isolation, la métallurgie où l'exposition était considérée comme élevée.

Ces études ont abouti à reconnaître le caractère cancérigène de l'amiante dès 1966 pour certains auteurs [41] et en 1977 pour le CIRC [42].

Toutes les formes d'amiante sont reconnues pour être associées au cancer du poumon et au mésothélium.

Cependant le risque est variable selon le type d'exposition (pente de la relation dose-effet différente en fonction du secteur d'activité : mines < amiante-ciment < isolation thermique et amiante textile) [43], les secteurs les plus à risque sont donc l'industrie textile (odds ratios de 2 à 10), le secteur de l'isolation thermique (odds ratios de 3 à 6), et la fabrication d'amiante ciment (odds ratios allant de 1,5 à 5,5) [44].

Une méta-analyse estime à 2,0 [1,9-2,1] l'odds ratio combiné de 20 études de cohortes postérieures à 1979, tous secteurs confondus [32].

- Laines minérales et cancer du poumon

Du fait de leur large utilisation (isolation thermique, phonique, matériau de renforcement du ciment et plastique, etc.) en particulier en remplacement de l'amiante, et en raison de leur structure proche de celle de l'amiante, les laines minérales ont focalisé l'attention de la communauté scientifique vis-à-vis de leur cancérogénicité potentielle.

Cela a conduit, en 1988, au classement des laines minérales comme cancérogène possible pour l'homme par le CIRC (groupe 2B) [45].

2) Chrome

Le chrome hexavalent [Cr (VI)] a été associé à des cancers de différents sites des voies respiratoires dès la fin du XIXe siècle[46] .

Depuis, plusieurs études épidémiologiques ont été conduites dans le monde entier, principalement dans la production de chromates et de pigments chromates, rapportant régulièrement des risques élevés de cancer du poumon et de cancer des sinus.

Cette bibliographie a été examinée par le CIRC en 1990 dans sa monographie sur le chrome et les composés du chrome [47].

En outre, les résultats des études indiquent que le tabagisme n'a pas d'influence sur les résultats de risque de CrVI (c'est-à-dire que le tabagisme et le CrVI semblent contribuer de manière indépendante au risque de cancer) [48].

3) Nickel

La première observation d'un effet cancérogène du nickel [Ni] a été publiée en 1958[49].

L'enquête menée par le CIRC [50], au cours de l'année 1990, considérait que « les composés du nickel sont cancérogènes pour les humains » et que « le nickel métallique est peut être cancérogène pour les humains ».

Andersen et al. [51], Anttila et al, [52], ainsi que Grimsrud [53] ont confirmé l'existence de risques élevés de cancer du poumon avec une importante relation dose-réponse.

4) Cadmium

L'exposition humaine au cadmium [Cd] se produit principalement par la consommation d'aliments et de tabac, du fait de sa bio-accumulation dans les plantes par la contamination superficielle des sols due aux activités industrielles.

Le cadmium et ses composés sont utilisés dans de nombreuses applications industrielles (batteries, pigments, alliages, galvanoplastie et revêtements, matières plastiques). Actuellement, sa principale utilisation réside dans la production de batteries nickel/cadmium. Dans sa monographie de 1993 [54], le CIRC concluait que « le cadmium et les composés du cadmium sont cancérigènes pour les êtres humains » sur la base « d'éléments suffisants » tant chez les hommes que chez les animaux de laboratoire.

L'évaluation des éléments disponibles chez les hommes était basée principalement sur plusieurs articles analysant une même cohorte américaine d'ouvriers travaillant dans la récupération du cadmium [55], qui révèle une relation dose-réponse entre le cancer du poumon et l'exposition cumulée au cadmium.

Les mécanismes de la cancérogenèse pulmonaire induite par le cadmium sont encore incomplètement elucidés.

5) Béryllium

Les utilisations du béryllium sont relativement répandues, que ce soit pur ou sous la forme d'alliages de béryllium : céramiques techniques pour appareils électriques et électroniques, industries du nucléaire et de l'aéronautique, production d'aluminium et de magnésium, mais aussi joaillerie et prothésistes dentaires.

Sa toxicité respiratoire aiguë et chronique est reconnue depuis longtemps [56], même chez des ouvriers relativement peu exposés.

La cancérogénicité du béryllium pour les poumons est plus controversée, malgré le classement du béryllium par le CIRC [57] comme « cancérogène pour les êtres humains » sur la base « d'éléments suffisants » tant chez les hommes que chez les animaux de laboratoire.

La classification comme cancérogène pour l'homme repose sur deux études.

Le suivi d'une cohorte formée des sept sites de production de béryllium aux États-Unis [58] a montré un excès modéré mais cohérent de cancer du poumon.

Dans une population de personnes atteintes de maladies non malignes liées au béryllium, un risque de cancer du poumon élevé a été mis en évidence [59].

6) Arsenic

La relation entre l'arsenic et les cancers du poumon est l'une des mieux documentées.

le CIRC dans son évaluation de 1987 [60] disait que « l'arsenic et les composés d'arsenic sont cancérigènes pour les êtres humains »

Cette classification se basait sur des excès cohérents de cancers du poumon et sur l'observation de relations dose-réponse pour des expositions à l'arsenic chez les ouvriers des fonderies de cuivre [61].

Des risques accrus de cancer du poumon ont également été découverts chez les employés des mines de cuivre, d'or et d'étain exposés à l'arsenic [62] ainsi que chez des ouvriers impliqués dans la fabrication de pesticides à base d'arsenic [63].

Enfin, des risques élevés de cancer du poumon lié à l'arsenic contenu dans l'eau potable ont été publiés à Taiwan [64], au Chili [65] et au Bangladesh [66].

La silice cristalline

En masse, le silicium représente 27 % de l'écorce terrestre.

Cependant, les cristaux de silicium purs n'existent que de façon occasionnelle dans la nature et il n'est donc pas possible de parler d'exposition pour l'homme, sauf éventuellement dans l'industrie des semi-conducteurs, tels que les mines, les carrières de pierre et la production de granit, les industries de la céramique et de la poterie, la production de l'acier et le sablage au jet de sable, la fracturation, la fabrication de béton et de poterie.

Dans sa monographie de 1997 [67], le CIRC affirmait que « la silice cristalline inhalée sous forme de quartz ou de cristobalite provenant de sources professionnelles est cancérogène pour les êtres humains ».

Une méta-analyse effectuée à partir de 31 études épidémiologiques originales (27 études de cohorte, 4 études cas-témoins), publiées entre 1966 et 2004, a confirmé l'association silicose-CBP.

L'excès demeure significatif lorsque l'analyse est effectuée chez les non-fumeurs (SMR = 1,52 ; IC95 % : 1,02-2,26) [68].

L'inflammation chronique et la libération d'oxydants par la silice est responsables de lésions génotoxiques de l'épithélium pulmonaire, augmentant ainsi le risque de CBP.

Fer

C'est un métal ductile et malléable, unique par ses propriétés magnétiques.

C'est un élément très réactif et il s'oxyde (rouille) très facilement, très répandu dans l'écorce terrestre (environ 5 %).

Plusieurs études épidémiologiques conduites chez des mineurs extrayant de l'hématite ont révélé un risque accru de cancer du poumon.

Dans une étude rétrospective conduite chez des ouvriers de deux mines d'hématite en Chine, Chen et al. [69] ont observé un risque accru de cancer du poumon chez les mineurs de fond exposés au radon et à ses produits de filiation, qui augmentait avec les niveaux d'exposition à

la poussière chez les fumeurs, mais aussi chez les sujets atteints de silicose et de silico-tuberculose, signe d'une importante teneur en quartz dans cette poussière.

Sur la base de ces conclusions, le CIRC [60] a classé « l'extraction souterraine d'hématite comportant une exposition au radon » comme « cancérogène pour les êtres humains »,

La production de fonte et d'acier en fonderie est un procédé industriel qui a été considéré comme « cancérogène pour les êtres humains » par le CIRC [60] dès 1987.

Une méta-analyse de toutes les études épidémiologiques réalisées chez les soudeurs et publiées entre 1954 et 2004 [70] a confirmé à la fois l'excès de cancer du poumon (risque relatif combiné [RRC=1,26 ; IC 95 % : 1,20-1,32]) et l'absence de différence entre les soudeurs d'acier doux (RRC=1,32 ; IC 95 % : 1,10-1,59) et d'acier inoxydable (RRC=1,31 ; IC 95 % : 1,06-1,61).

Tel était également le point de vue exprimé dans la monographie du CIRC de 1990, qui classait les fumées de soudage (et pas les processus de soudage) comme « cancérogène possible pour les êtres humains ».

Les co-facteurs identifiés (tabac, amiante et chrome/nickel) ne semblent pas expliquer l'excès observé.

Ces risques non spécifiques de cancer du poumon pourraient, au moins en partie, être dus à l'exposition aux oxydes de fer.

7) Plomb

Le plomb est un métal toxique ; ses effets neurotoxiques, néphrotoxiques et hématologiques sont connus depuis longtemps.

Pourtant, l'exposition des êtres humains est encore assez répandue, comme l'explique le rapport de l'évaluation 2004 du CIRC [71] quant au caractère cancérogène du plomb : « La forte présence du plomb dans l'environnement résulte largement d'activités anthropogènes intervenues depuis des temps préhistoriques.

La principale utilisation du plomb concerne aujourd'hui les batteries et, dans une moindre mesure, les matériaux de construction et certains produits chimiques à base de plomb.

Récemment, l'exposition a augmenté essentiellement en raison de l'utilisation très répandue d'essence au plomb.

Les emplois présentant la plus forte exposition potentielle au plomb résident dans les mines, la première fusion (à partir du minerai), la seconde fusion (recyclage), la production d'accumulateurs au plomb, la production de pigments, la construction et la démolition.

8) Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des produits issus de la combustion de matières organiques.

On est en général exposé à un mélange d'HAP et non pas à un HAP particulier, et ceci quelle que soit la voie d'exposition (orale, pulmonaire ou cutanée).

Les principales sources d'exposition aux HAP sont les expositions professionnelles, la pollution de l'air en milieu urbain, la fumée de tabac et l'alimentation.

Les niveaux d'exposition professionnelle importants sont associés à la transformation du charbon et de la houille en coke ainsi que dans les activités de transformation des produits dérivés de la houille.

Les principales industries ou activités concernées par ces niveaux d'exposition élevés sont donc les cokeries, les usines à gaz (à partir du charbon), la distillation des goudrons, les couvreurs et les travaux d'étanchéité réalisés à partir de goudrons de houille, la créosote, la production d'aluminium, la fabrication d'électrodes de carbone, les ramoneurs et les expositions aux suies, les centrales thermoélectriques.

Le Benzo[a]pyrène (BaP) est le plus dangereux d'entre eux, il est le seul classé cancérigène certain pour l'homme par le CIRC [72].

Une cohorte de 16 431 travailleurs de l'aluminium québécois (15 703 hommes, 728 femmes), qui ont travaillé dans l'une des 4 fonderies du Québec entre 1955 et 1999.

Les auteurs retiennent qu'il existe une relation linéaire entre l'exposition aux HAP et le cancer du poumon et qu'elle est probablement plus importante dans les fonderies d'aluminium que dans d'autres types d'industries[73].

3- RADON

Les deux principales sources d'exposition de la population aux rayonnements ionisants sont les irradiations pour raisons médicales et les irradiations d'origine naturelle.

L'exposition à la radioactivité naturelle est due pour 59 % au radon, 19 % aux rayonnements gamma d'origine tellurique (rayonnement des sols), 12 % aux rayonnements cosmiques et 10% à l'eau et aux aliments [74].

Cependant, cette répartition masque une variabilité importante de l'exposition individuelle à la radioactivité naturelle, notamment en fonction de la localisation géographique, des caractéristiques de l'habitat et des conditions météorologiques[75].

Le radon et plus particulièrement ses descendants radioactifs peuvent irradier les cellules de l'épithélium bronchique et ainsi contribuer au développement d'un cancer du poumon.

En 1987, ce gaz a été reconnu cancérigène pulmonaire pour l'homme par le CIRC[76], sur la base des résultats des études expérimentales sur l'animal et des études épidémiologiques en milieu professionnel (mineurs d'uranium notamment).

- Le radon dans les habitations

L'accumulation du radon dans une habitation donnée est plus importante lorsque l'aération y est réduite.

- La mesure du radon dans l'habitat

Les mesures du radon dans l'habitat sont généralement effectuées avec un dosimètre ouvert installé pendant plusieurs mois dans les pièces les plus fréquentées de l'habitation.

La concentration de radon est exprimée en becquerel par mètre cube (Bq/m³).

La concentration du radon en Algérie est autour de 15 Bq/m³ mais des valeurs bien supérieures sont possibles dans certains secteurs [77, 78].

- Les études épidémiologiques

Les études de cohorte (mineurs d'uranium)

De par leur exposition professionnelle, les mineurs de fond et surtout les mineurs d'uranium sont les premières populations suivies en épidémiologie ; il s'agit d'études de cohortes avec une information individuelle annuelle de l'exposition au radon.

Au total, une quinzaine d'études de cohortes ont été mises en place dans le monde depuis les années 1960.

L'analyse de cette cohorte confirme que le risque de cancer du poumon augmente quand l'exposition cumulée des mineurs augmente, même à faible niveau d'exposition [79].

Les études cas-témoins (population générale)

Du fait du caractère ubiquitaire du radon, la question de l'extrapolation des risques des fortes expositions (rencontrées généralement dans les mines) aux faibles expositions (rencontrées dans les habitations) s'est très vite posée.

C'est notamment pour y répondre que plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées en Europe, en Amérique du Nord et en Chine.

En terme de santé publique, la communication sur la gestion du risque de cancer du poumon lié au radon devrait être menée de front avec la lutte contre le tabagisme, comme le préconise l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [80].

En effet, bien qu'il ne soit pas possible de supprimer tout le radon de nos habitations, des techniques simples à mettre en œuvre existent pour fortement diminuer les niveaux de concentrations de radon, notamment par une ventilation adaptée.

4- POLLUTION ATMOSPHERIQUE

Constitue une pollution atmosphérique l'introduction par l'homme, directement ou indirectement, dans l'atmosphère et les espaces clos, de substances ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé humaine, à nuire aux ressources

biologiques et aux écosystèmes, a influencé sur les changements climatiques, à détériorer les biens matériels, à provoquer des nuisances olfactives excessives.

La pollution atmosphérique a des origines naturelles mais est surtout inhérente à l'activité humaine, notamment à la production industrielle, l'agriculture, les activités domestiques ou encore les transports.

Parmi les principaux polluants, sont retrouvés l'ozone (O₃), les oxydes de soufre, d'azote ou de carbone (SO_x, NO_x et CO_x), les métaux, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les composés organiques volatils (COV) et les particules (PM).

Parmi les polluants atmosphériques, les particules fines (PM_{2.5} : Particulate matter < 2.5 µm) constituent l'un des principaux facteurs de risque sanitaire lié à la pollution de l'air.

Les PM_{2.5} présentent une complexité physico-chimique (taille, nombre, morphologie et composition chimique des particules) et une grande variabilité temporelle.

En effet, ces particules sont constituées de nombreux polluants toxiques organiques, notamment des HAP ou encore des métaux et ce à des teneurs parfois importantes.

Parmi les secteurs les plus producteurs de particules sont retrouvés :

L'agriculture, l'industrie manufacturière, notamment l'incinération des déchets, la métallurgie, la cimenterie ; le résidentiel, en particulier la combustion du bois, charbon ou fioul ; et les transports.

De nombreuses études épidémiologiques, à travers le monde, associent l'augmentation de la prévalence des cancers pulmonaires avec l'exposition aux PM [81-83] et récemment la pollution atmosphérique a été classée, par le CIRC, comme cancérogène avéré pour l'homme [84].

Les premières études épidémiologiques publiées ont été des études géographiques qui comparaient l'incidence et la mortalité par cancer du poumon dans les zones urbaines et rurales.

Ces comparaisons ont montré que le facteur « urbain » est associé à une augmentation de 10 à 40 % de la mortalité par cancer du poumon.

5-ÉMISSIONS DES MOTEURS DIESEL

L'utilisation des moteurs à combustion diesel est très largement répandue dans le monde moderne, que ce soit pour équiper les véhicules routiers (camions, bus, automobiles) ou des engins moteurs non routiers (locomotives, navires, engins de forage...).

Ainsi, l'exposition aux émissions diesel concerne de très nombreux secteurs industriels (le transport, les mines, la construction de tunnels, les travaux publics. . .), ainsi que la population générale qui est exposée à la pollution atmosphérique, surtout dans les zones urbaines ou de trafic routier.

Les émissions des moteurs diesel sont constituées d'un mélange complexe de plusieurs centaines de substances gazeuses et particulaires.

En juin 2012, le CIRC a réévalué la cancérogénicité des émissions diesel [85].

Elles sont dorénavant classées dans le groupe 1 des agents certainement cancérogènes pour l'homme,

6- LA FUMÉE DE BIOCOMBUSTIBLES

Bien que le tabagisme soit le principal facteur de risque du cancer du poumon, 1,5 % des décès par ce type de cancer sont attribués à l'inhalation chronique de la fumée de biocombustibles [86].

Les biomasses combustibles regroupent le bois, charbon, charbon de bois, herbe, la paille, les résidus solides de récoltes et les excréments animales, utilisées par environ 2,4 milliards de personnes (70%) surtout dans les pays en voie de développement [87].

Le CIRC a classé la fumée dégagée par le biocombustible tel que le bois comme agent cancérogène humain probable (groupe 2A) et la fumée du charbon était répertoriée comme agent cancérogène humain certain (groupe 1) [88].

En effet, plusieurs études ont examiné l'association entre la combustion de biomasse et le cancer du poumon.

La majorité des études publiées dans ce domaine proviennent de Chine où le cancer du poumon est particulièrement fréquent chez les femmes utilisant les poêles à charbon à ciel ouvert pour la cuisson [89].

En Inde également, il existe une étroite association entre ce type de cuisson et le cancer du poumon indépendamment du statut tabagique [90].

L'effet carcinogène est lié à la combustion de charbon ou de bois dans des maisons mal ventilées et aux fumées de cuisson à haute température à base d'huiles végétales non raffinées [91].

En plus de l'inhalation de la fumée de charbon, plusieurs études ont démontré que l'inhalation de la fumée de bois est fortement associée au risque de survenue de cancer du poumon [88].

L'inhalation de la fumée de biomasse entraîne la libération de fortes concentrations de radicaux libres à l'origine de lésions de l'ADN.

Ainsi, la génotoxicité directe de la fumée des biocombustibles peut contribuer au développement du cancer du poumon en dehors d'une exposition à la fumée de tabac.

7- ANTÉCÉDENTS DE MALADIES RESPIRATOIRES

Plusieurs affections respiratoires ont été associées à un excès de risque de CBP.

- ✓ Fibrose et affections infiltrantes diffuses

L'incidence du cancer bronchique parmi les sujets atteints d'une fibrose interstitielle diffuse est multipliée par 8,2.

On estime que la majorité de ces cancers correspondent à des « cancers bronchiques sur cicatrice ».

Plus spécifiquement, la fibrose asbestosique semble être un facteur de risque du cancer bronchique, indépendamment du rôle de l'exposition professionnelle elle-même, en particulier pour le développement d'adénocarcinomes situés dans les parties inférieures des poumons. Après ajustement sur les habitudes tabagiques, l'âge et le sexe, et l'exposition, l'excès de risque a été estimé à 2 s'il existe des signes radiographiques de fibrose asbestosique, et à 1,5 s'il n'en existe pas.

De même, l'excès de risque est estimé à 1,3 pour les sujets exposés à la silice, et à 2,3 en présence de signes radiographiques de silicose.

✓ Autres affections respiratoires bénignes

L'existence d'une bronchite chronique obstructive est un facteur de risque du cancer bronchique.

Le risque relatif, tenant compte de la consommation tabagique cumulée et de l'âge, varie de 2,5 à près de 5, dépendant du degré d'obstruction bronchique.

Les patients atteints de tuberculose pulmonaire ont un risque accru de CBP.

Une cohorte chinoise a rapporté un risque de CBP multiplié par 2,5 en cas d'antécédents tuberculeux [92].

Le risque croît avec l'ancienneté de la tuberculose avec des OR de 2,5 [1,2-5,2] et 2,8 [1,6-5,0] pour une ancienneté de 3-9 ans et 10-19 ans respectivement.

Zheng rapporte que des patients infectés par la tuberculose ont un risque accru de développer un cancer bronchique, celui-ci survenant plus fréquemment du côté atteint par la tuberculose.

Park et al. retrouvent cette association entre tuberculose et cancer dans les deux sexes, avec une différence selon l'histologie, les carcinomes épidermoïdes étant plus fréquents chez les anciens tuberculeux fumeurs, et les adénocarcinomes chez les anciens tuberculeux non-fumeurs.

Ils retrouvent toutefois un risque plus important chez la femme [93].

Les patients avec adénocarcinome bronchique présentant de séquelles tuberculeuses ont un excès de mutations du récepteur de l'EGF [94].

Les patients atteints de bronchopathies chroniques pourraient avoir un risque accru de CBP (OR = 1,82, IC95 % 1,26-2,63), indépendant du tabagisme [95], sans exclure un effet résiduel du tabagisme [96].

Une méta-analyse sur le CBP et l'asthme chez des sujets non-fumeurs a rapporté un RR de 1,8 (IC95 % 1,3-2,3) [97].

Les personnes atteintes ou qui ont déjà été atteintes d'une affection respiratoire risquent davantage de développer un cancer bronchique.

La bronchite chronique et l'emphysème sont notamment des facteurs de risque de cancer du poumon chez les hommes comme chez les femmes [98, 99].

En effet, le risque de cancer du poumon est augmenté en présence d'un déficit des fonctions respiratoires

✓ La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Affecte plus de 60 millions de personnes à travers le monde et devrait être la troisième cause de mortalité d'ici 2030.

Un lien épidémiologique fort entre ces 2 maladies a été suggéré : la présence d'une BPCO augmenterait à la fois le risque de développer un cancer du poumon et la mortalité associée à celui-ci ça depuis les travaux de Skillrud et Tockman dans les années 80 [100].

L'effet de l'hypersécrétion et le défaut de clairance mucociliaire des particules accentuent encore la concentration et la durée de persistance des particules inhalées dans certaines zones de l'arbre bronchique.

Ces mécanismes peuvent participer au risque accru des cancers bronchiques centraux chez le patient BPCO, et expliquer le lien démontré entre la sévérité de la BPCO et le risque de cancer.

Une vaste étude de cohorte a montré que la prévalence du cancer chez les non-fumeurs atteints de BPCO était six fois plus élevée que chez ceux sans BPCO [101] ; et deux fois de plus élevée chez les femmes[102].

8- FACTEURS HORMONAUX

L'une des différences physiologiques entre les hommes et les femmes se situe au niveau hormonal.

Les hormones sont un facteur de risque reconnu dans l'étiologie des cancers hormono-dépendants tels que le cancer du sein, de l'endomètre et des ovaires.

Les différences observées sur la survie entre les hommes et les femmes et le débat sur l'éventuelle plus grande susceptibilité des femmes associée à la consommation de tabac comparé aux hommes, ont contribué à envisager le rôle des hormones et des facteurs reproductifs dans l'étiologie des cancers du poumon féminin [103].

Plusieurs études rétrospectives retrouvent des facteurs de risque du cancer bronchique liés aux hormones : une ménopause précoce, moins de 3 grossesses, des cycles menstruels courts, la prise de substituts oestrogéniques, des antécédents familiaux de cancers hormonaux dépendants.

L'âge tardif au premier enfant (≥ 26 ans) a également été associé à une diminution du risque relatif de cancer du poumon dans une étude allemande datant de 2003 (811 cas et 912 témoins)[104].

Une étude de cohorte canadienne de 2007 [105] a montré une augmentation du risque relatif de cancer du poumon avec le nombre de grossesses (≥ 5 vs nullipare) et une diminution du risque relatif avec un âge tardif au premier enfant (≥ 30 ans).

Les résultats trouvés dans cette étude canadienne sur le nombre de grossesses ne sont pas confirmés par les études de Weiss et al. [106], Seow et al. [107] et Baik et al. [108].

Les œstrogènes ont un effet carcinogène direct en formant des adduits d'ADN après une activation en catéchol œstrogènes et en induisant l'hyper expression de CYP1A1, et un effet indirect de promoteur via leurs récepteurs alpha (α) et béta (β) dont l'expression au niveau des tumeurs bronchiques est plus fréquente chez la femme [109].

Cependant, les résultats varient, Il a été noté que le cancer du poumon chez la femme exprimait plus le récepteur α que l'homme.

Il est donc suggéré que celui-ci pourrait être un facteur contributif aux différences de cancer du poumon entre l'homme et la femme [110].

Par ailleurs, le récepteur beta est plus exprimé dans l'adénocarcinome que dans le carcinome épidermoïde [111].

Alors, il a été suggéré qu'il pourrait contribuer à la pathogenèse de l'adénocarcinome pulmonaire chez la femme et pourrait même expliquer l'augmentation de son incidence [112].

Les récepteurs de la progestérone ont également été recherchés.

Selon une étude récente portant sur 228 cancers bronchiques non à petites cellules, près de 50% des tumeurs surexpriment le récepteur de la progestérone et cette surexpression est plus fréquente chez les femmes et elle est souvent associée à un bon pronostic [113].

9- LES PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES AU CANCER BRONCHIQUE

Le patrimoine génétique d'un individu est un facteur de risque important, comme le démontrent deux grandes études.

La Nordic Twin Study of Cancer a comparé l'incidence de cancer chez les descendants de jumeaux monozygotes (patrimoine génétique identique) ou dizygotes (en moyenne 50 % de patrimoine génétique commun) [114].

L'héritabilité, c'est-à-dire la différence de risque inter-individus attribuée à la génétique, était estimée à 18 %.

L'International Lung Cancer Consortium ILCCO a par ailleurs réuni les données de 24 études cas-témoins comparant le risque de CBP en présence ou non d'antécédents familiaux au premier degré.

En ajustant pour les facteurs confondants, y compris le tabagisme, le risque relatif était de 1,51 en présence d'un antécédent familial ; cette association est plus forte chez les femmes et les non-fumeurs [115].

Cancer du poumon dans les syndromes classiques de prédisposition au cancer :

Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas d'excès de risque de CBP chez les porteurs de mutations prédisposant au cancer du sein et/ou de l'ovaire (BRCA1/2, PALB2) ou chez ceux ayant un syndrome de Lynch.

Le syndrome de Li-Fraumeni (SLF) est causé par des mutations constitutionnelles du gène suppresseur de tumeur TP53.

Les individus atteints ont un risque de cancer augmenté tant à l'âge pédiatrique qu'à l'âge adulte.

Le spectre tumoral typique comprend le cancer du sein de la femme pré ménopausée, le corticosurrénalome, les sarcomes (ostéosarcome, tissus mous), les tumeurs cérébrales (médulloblastome, glioblastome) et les syndromes myéloprolifératifs.

Un sur risque de CBP est reconnu depuis longtemps puisque l'adénocarcinome à un jeune âge figurait déjà en 2009 dans la liste des critères cliniques faisant suspecter un SLF [116].

De rares mutations d'origine germinale du gène RB1, gène de prédisposition au rétinoblastome, ont également été décrites comme conférant une prédisposition au CBP [117].

- Prédispositions spécifiques au cancer du poumon

L'EGFR est un oncogène fréquemment dérégulé dans les CBP.

Dans l'étude biomarqueurs France, les mutations somatiques du gène EGFR étaient présentes dans 11 % des adénocarcinomes pulmonaires [118].

Les mutations les plus fréquentes de l'EGFR sont les délétions de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R sur l'exon 21 [119] ; ces mutations sont prédictives d'une réponse à un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR.

La sélection d'une mutation T790M de l'EGFR est le mécanisme de résistance le plus fréquent après un traitement par ITK de première ou de deuxième génération (erlotinib, géfitinib et afatinib).

- Risque de cancer du poumon dans les maladies pulmonaires héréditaires
 - ✓ Mucoviscidose

Il n'y a pas de sur risque de CBP chez les patients suivis pour une mucoviscidose comparativement à la population générale [120].

Les associations CBP et mucoviscidose ont surtout été rapportées après transplantation et traitement immunosuppresseur.

- ✓ Fibrose pulmonaire familiale

Les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) touchent les compartiments interstitiel et alvéolaire du parenchyme pulmonaire.

La prévalence des PID est estimée entre 67 et 80 pour 100 000 aux États-Unis [121].

Les étiologies sont multiples et certaines apparaissent idiopathiques.

Des études de cohortes ont montré qu'un risque indépendant d'apparition d'un CBP était jusqu'à 7 fois plus élevé chez les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) comparativement à la population générale et après ajustement au statut tabagique (risque relatif : 7,31) [122].

Parmi les FPI, des formes familiales de fibrose pulmonaire sont retrouvées dans 15 à 20 % des cas [123].

- Loci de susceptibilité au CBP

L'identification d'une combinaison de variations génétiques communes a fait l'objet de multiples études d'association sur le génome entier (Genome Wide Association Studies [GWAS]) depuis une dizaine d'années [124].

Les GWAS ont identifié, à ce jour, 45 loci de susceptibilité pour le CBP.

Le recoupement de plusieurs études a permis de mettre en évidence sans équivoque des loci associés au CBP, et certains d'entre eux sont confirmés par des méta-analyses.

En premier lieu, des variations génétiques communes ont été identifiées comme associées au risque de CBP sporadique [125].

Par exemple, le locus sur le chromosome 15q25 comprenant les sous-unités *CHRNA3*, *CHRNA5* et *CHRNA4* des gènes codant pour les récepteurs neuronaux nicotiques à l'acétylcholine a montré une association significative avec le risque de CBP.

Dans les méta-analyses de GWAS récentes, la sélection de cas avec histoire familiale de CBP a augmenté la force du lien entre la détection des variants rares et l'augmentation du risque de CBP [126].

La méta-analyse la plus récente et la plus complète a inclus 1 993 cas familiaux de CBP et 33 690 cas contrôles et intègre les données du projet 1000 Génomes.

Cette étude met en évidence 2 locis avec une association significative pour le "cancer épidermoïde familial" : le locus rs71603396 sur le chromosome 4p15.31 dans la région du gène *LCORL* et le locus rs12686364 sur le chromosome 9p21.3 dans la région inter génique en amont du gène *IFNA8* et en aval du gène *CDKN2A*.

Les locis *CHRNA3* et *CHRNA5* sur le chromosome 15q25.1 observés précédemment dans les GWAS sur les CBP sporadiques sont confirmés dans cette étude, ainsi que les loci sur les gènes *BRCA2* et *TERT* entre autres.

L'ensemble de ces données récentes issues des GWAS va permettre d'accélérer le transfert de ces découvertes vers les applications cliniques.

10- L'OBÉSITÉ

Un excès de poids, généralement exprimé en paliers d'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC), est associé à un risque accru de cancer.

Une méta-analyse de la littérature internationale, sans restriction de langue, publiée en 2008[127] a montré que ce risque différait en fonction du sexe et des origines géographiques des patients, ce qui fait penser que certains mécanismes biologiques relient l'obésité au cancer. Les cancers les plus nettement impliqués sont ceux du côlon et de la thyroïde chez l'homme, de l'endomètre et de la vésicule biliaire chez la femme, ceux du rein et les adénocarcinomes de l'œsophage dans les deux sexes.

L'association est plus faible avec les autres cancers.

Par contre, les cancers épidermoïdes de l'œsophage et les cancers du poumon sont plus fréquemment observés dans les tranches d'IMC les plus basses.

Le cancer du poumon semble donc d'autant plus fréquent que les sujets sont plus maigres.

Le tabac est responsable d'un amaigrissement et il est également la cause essentielle des cancers du poumon.

Toutefois, le phénomène existe aussi chez d'anciens fumeurs et chez des non-fumeurs.

Ainsi, d'autres explications sont à envisager.

La question se pose de savoir si cette association peut être due à des facteurs engendrés par la maigreur ou à des effets biologiques de la maigreur elle-même[128].

Dans une étude chinoise, le risque de cancer du poumon était plus grand dans les populations de fumeurs avec IMC bas, mais cela n'était pas observé chez les non-fumeurs[129].

Dans une méta analyse portant sur plus de 10000 cas de cancer du poumon sur 15 millions de personnes non-fumeur, les résultats suggèrent qu'un IMC plus élevé est associé à un risque de cancer du poumon plus bas, en particulier chez les femmes[130].

11- L'ALIMENTATION

Depuis environ 30 ans, la recherche sur un possible facteur de risque alimentaire dans le cancer bronchique a vu le jour, mais reste un sujet très controversé.

La plupart des recherches dans ce domaine sont basées sur le rôle antioxydant de certains aliments (fruits, légumes, sélénium, vitamine C, caroténoïdes, thé) qui diminuerait les lésions de l'acide désoxyribonucléique [131].

Le récent rapport du fonds mondial de recherche contre le cancer montre que les fruits et les dérivés caroténoïdes protégeraient du cancer bronchique.

Les données sont moins convaincantes en ce qui concerne les légumes, le bêta-carotène et le sélénium.

De même, un régime riche en viande rouge et en graisse et l'apport de rétinol pourraient être un facteur de risque du cancer bronchique.

Enfin, l'arsenic contenu dans l'eau et l'utilisation de bêta-carotène sont des facteurs de risque reconnus [132].

L'étude de Galéone a colligé 218 cas de cancer bronchique entre 1987 et 1990 et a montré qu'il y avait un effet protecteur des légumes.

Dans cette étude, les fumeurs avec de faibles apports en légumes et en fruits avaient respectivement 6 fois plus de risque et 4 fois plus de risque de cancer bronchique que les non-fumeurs avec de forts apports en ces nutriments [133].

12- L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

L'activité physique semble être un facteur protecteur vis-à-vis du cancer bronchique.

Une activité physique régulière peut diminuer le risque de cancer bronchique [134].

Mais cette association est non significative voir même nulle dans le cas de CBNF[135].

IV. LES BIOMARQUEURS ACTUELS EN ONCOLOGIE THORACIQUE

La carcinogenèse bronchique :

La transformation d'une cellule normale en cellule tumorale est un phénomène multi-étages avec tout d'abord une prolifération cellulaire, puis une abolition de la mort cellulaire programmée (apoptose avec bcl2 et les mutations de p53), une néo-angiogenèse puis un pouvoir d'envahissement de la membrane basale et de dissémination à distance.

Parmi tous les types de cancers, les cancers bronchiques ont de multiples anomalies génétiques, plus de vingt par tumeurs[136].

1. Anomalies des voies de signalisation des facteurs de croissance

L'acquisition des anomalies dans les voies de signalisation des facteurs de croissance est secondaire à une dérégulation de la signalisation intracellulaire ou une altération des systèmes impliquant les facteurs de croissance et leurs récepteurs membranaires.

A. Voies du récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor)

L'EGFR est un récepteur membranaire présent à la surface des cellules bronchiques[137].

La stimulation de ce récepteur entraîne la prolifération des cellules endothéliales et la formation de néo vaisseaux[138].

Il existe 2 types majeurs de mutations qui regroupent 85 % des mutations, ce sont les délétions au niveau de l'exon 19 et la mutation L858R sur l'exon 21[136].

Dont le nombre diminue avec l'augmentation du nombre de paquets de cigarettes fumées [139].

Ces mutations apparaissent tôt dans le processus de carcinogénèse.

Une autre anomalie de l'EGFR est la surexpression de celui-ci qui est un phénomène plus tardif associé au phénotype de la tumeur ou aux métastases [136].

Les mutations de l'EGFR sont plus fréquentes dans les cancers bronchiques survenant chez les femmes, les non-fumeurs et les populations asiatiques et elles diminuent avec l'augmentation de la consommation tabagique.

La présence de ces mutations est associée avec un gain de survie.

Les mutations qui donnent une sensibilité au traitement par inhibiteurs de l'EGFR sont associées de manière significative aux tumeurs des non-fumeurs.

Dans l'étude de Mitsudomi, les mutations EGFR sont plus fréquentes chez les femmes, les adénocarcinomes et les non-fumeurs et sont des marqueurs de bon pronostic[140].

Les mutations de l'EGFR et de K-ras sont mutuellement exclusives.

Il est recommandé de faire cette recherche avant tout traitement chez tous les malades avec CBNPC prédominant métastatique y compris épidermoïdes dès lors qu'il s'agit de non-fumeurs [141].

B. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR

Certaines mutations confèrent une résistance aux ITK-EGFR.

Elles sont le plus souvent acquises au cours du traitement par ITK-EGFR.

La sélection d'une mutation T790M de l'EGFR est le mécanisme de résistance le plus fréquent après un traitement par ITK de première ou de deuxième génération (erlotinib, géfitinib et afatinib).

Cependant, la mutation constitutionnelle T790M a été décrite en 2005 pour la première fois chez un homme de 50 ans ayant un adénocarcinome pulmonaire familial et une résistance au géfitinib [142].

Ensuite, elle a été retrouvée chez une faible proportion de patients atteints de CBP avec mutations somatiques (5/503) [143].

D'autres mutations constitutionnelles d'EGFR ont été décrites, telles que la mutation R776X [144] au niveau de l'exon 20 et les mutations V843I [145] et P848L [146] au niveau de l'exon 21.

C. Techniques de détection des mutations EGFR

La technique de séquençage Sanger, qui étudie de façon exhaustive l'ADN à la recherche de mutations, est la technique de référence.

Mais d'autres techniques d'analyse moléculaire ciblée telles que la PCR spécifique d'allèles sont des techniques plus sensibles et plus rapides.

Cette analyse moléculaire peut se faire sur des biopsies, mais également depuis plus récemment sur le plasma (biopsie liquide) par amplification de l'ADN tumoral libre circulant sur pièce opératoire ou prélèvement cytologique congelé ou inclus en paraffine.

2. Réarrangements d'ALK et protéine de fusion

La protéine ALK est un récepteur à tyrosine kinase de la superfamille des récepteurs à l'insuline et dont le ligand est encore inconnu.

Elle est codée par un gène situé sur le chromosome 2p23.

En 2007, il a été démontré le rôle du réarrangement EML4 (Echinoderm microtubules associated protein like 4)-ALK (Anaplastic lymphoma kinase) dans le CBP, observé avec une fréquence de 6,7% dans les CBNPC [147].

La protéine de fusion EML4-ALK résulte d'une inversion du bras court du chromosome 2 aboutissant à la formation du gène de fusion EML4-ALK, mais d'autres translocations d'ALK sont possibles avec d'autres partenaires de fusion (TFG, KIF5B, KLC1).

Cette altération est habituellement mutuellement exclusive des mutations d'autres oncogènes. Cependant de rares mutations d'EGFR associées à des translocations ALK sont rapportées [148].

Les altérations du gène ALK sont rares et retrouvées plus particulièrement chez les sujets jeunes, non ou peu tabagiques, à un stade avancé (métastases cérébrales) [149].

Elles sont décrites dans les adénocarcinomes TTF1+ le plus souvent, d'architecture tubulaire, papillaire, cribriforme ou solide en bague à chaton mais aussi dans les carcinomes épidermoïdes et adénosquameux.

- **Techniques de détection des réarrangements ALK**

La technique diagnostique par hybridation in situ en fluorescence (FISH) sur tissu tumoral par sonde dite « break apart », permettant de visualiser les réarrangements ou translocations du gène ALK quel que soit le point de cassure chromosomique, est actuellement la technique de référence, coûteuse.

L'immunohistochimie (IHC) permet de détecter la surexpression membranaire ou cytoplasmique de la protéine de fusion ALK.

Sa sensibilité est de 100 %, ce qui permet de réaliser uniquement une FISH ALK pour confirmation chez les patients avec IHC positive ou douteuse [150].

3. Mutations K-ras

L'oncogène KRAS (Kirsten Rat Sarcoma) situé sur le chromosome 12, code pour une GTP-ase appartenant à la voie des MAP kinases et jouant un rôle dans la transduction des signaux à partir de l'EGFR.

Cette mutation, retrouvée dans 20 à 25 % des CBNPC, est fortement associée au tabagisme et à un pronostic défavorable pour les CBNPC avancés [151].

Les patients ayant un CBNPC KRAS muté sont de mauvais candidats à un traitement par ITK d'EGFR [152], mais ils semblent être de bons candidats à un traitement par inhibiteurs du checkpoint immunitaire, compte tenu d'une charge mutationnelle élevée menant à une forte expression néo-antigénique [153].

4. Réarrangement de RET

Le gène rearranged during transfection (RET) code pour un récepteur à tyrosine kinase qui peut être activé par des fusions génomiques ou des mutations chez 1 à 2 % des patients porteurs d'un CBNPC.

Ces réarrangements sont principalement présents chez les patients jeunes, non-fumeurs ou avec une faible exposition tabagique, et mutuellement exclusifs avec les autres drivers oncogéniques [154].

5. Mutations de BRAF

Les mutations du gène BRAF (B-Raf Proto-oncogène) entraînent l'activation constitutionnelle de la voie des MAP kinases, en aval d'EGFR et de RAS.

Elles sont retrouvées dans 1 à 2 % des adénocarcinomes bronchiques, aussi bien chez les fumeurs que les non-fumeurs, et sont généralement mutuellement exclusives avec les mutations EGFR, et les réarrangements ALK et ROS1.

Elle semble être associée à un pronostic péjoratif et une faible réponse à la chimiothérapie à base de platine [155].

6. Amplifications et mutations d'HER2

HER2 est un autre membre de la famille des récepteurs de l'EGF.

Sont retrouvées dans environ 2 % des CBNPC, plus souvent chez les femmes, les patients non-fumeurs, et toujours dans les adénocarcinomes.

7. Les réarrangements de ROS1

Les protéines de fusion de ROS1 sont issues du réarrangement du gène ROS1 avec différents partenaires tels que TPM3, SDC4, SLC34A2, LRIG3, CD74 ou EZR.

Ces protéines de fusion de ROS1 ont été identifiées comme oncogènes dans le cancer bronchique et présentent une activation permanente de l'activité kinase avec une sensibilité in vitro au crizotinib.

La présence d'une translocation de ROS1 est rare ; elle est retrouvée dans environ 2 % des CBNPC de type adénocarcinome, et plus particulièrement chez les sujets jeunes et non-fumeurs.

8. Gènes de susceptibilité aux différentes chimiothérapies

ERCC1 est lié à la résistance au Cisplatine [156].

RRM1 est impliqué dans le caractère invasif d'une tumeur et son potentiel métastatique.

Il est associé avec la sensibilité à la Gemcitabine [156].

La bêta-tubuline III est impliquée dans la résistance aux Taxanes et à la Vinorelbine [156].

V. LA CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE 2015

1. Adénocarcinomes

A. Adénocarcinomes invasifs

Par définition, un adénocarcinome invasif est une tumeur maligne épithéliale présentant une différenciation glandulaire, sécrétant des mucines ou exprimant un marqueur pneumocytaire (TTF1).

On distingue les sous types lépidique, acinaire, papillaire, micropapillaire et solide avec production de mucus.

La classification ne reconnaît pas les termes de bien, moyennement ou peu différenciés.

À noter également que l'architecture cribiforme, que l'on retrouve souvent dans les adénocarcinomes ALK, RoS1 ou RET réarrangées, est à rapprocher de l'architecture solide, et est donc de mauvais pronostic.

Sur le plan immunohistochimique, l'expression de la protéine TTF1 (clone 8G7G3/1), qui est corrélée à une origine terminale respiratoire, est constante dans les adénocarcinomes d'architecture lépidique et les adénocarcinomes avec invasion minimale d'architecture lépidique prédominante.

Elle est observée dans 80 % des adénocarcinomes acinaires et papillaires, mais seulement dans 20 à 30 % des adénocarcinomes micropapillaires, solides, colloïdes et invasifs mucineux.

À noter que 30 % des adénocarcinomes sont P63 positives (alors qu'ils sont très majoritairement P40 négatives) et la cytokératine 7 n'est pas un bon marqueur de différenciation glandulaire car un tiers des malpighiens pulmonaires l'expriment.

du point de vue génotypique, les adénocarcinomes présentant le plus souvent des mutations du gène EGFR sont les adénocarcinomes in situ, les adénocarcinomes avec invasion minimale, les adénocarcinomes invasifs à prédominance architecturale lépidique, et les adénocarcinomes papillaires[157].

Les adénocarcinomes d'architecture acinaire ou solide, et surtout les adénocarcinomes mucineux invasifs (63 % des cas) sont souvent plus Kras mutés [158].

À l'inverse, 75 % des adénocarcinomes invasifs mucineux des non-fumeurs présentent une translocation du gène NRG1 potentiellement ciblable[159].

Dans la population caucasienne, les adénocarcinomes mutés ou délétés pour le gène EGFR représentent 8 à 15 % d'après les séries et prédominent plutôt chez les femmes non-fumeuses. Les adénocarcinomes mutés pour le gène Kras représentent entre 20 et 30 %, et prédominent chez les fumeurs.

B. Adénocarcinome avec invasion minime

Il s'agit d'un adénocarcinome de moins de 3 cm isolé, d'architecture lépidique très majoritaire, mais qui présente soit un autre contingent, acinaire, papillaire, micropapillaire, solide, etc...Et/ou un foyer d'invasion avec apparition d'un néostroma, mais qui dans tous les cas ne doit pas dépasser 5 mm.

L'adénocarcinome avec invasion minime (T1mi) offre une survie à 5 ans de 100 %.

Le diagnostic d'adénocarcinome avec invasion minime est exclu en cas d'invasion lymphatique, vasculaire, pleurale, ou alvéolaire ou si la tumeur comporte un foyer de nécrose.

C. Adénocarcinome in situ

L'adénocarcinome in situ (AIS) a remplacé le carcinome bronchioloalvéolaire, trop souvent utilisé à tort par les cliniciens et les pathologistes.

La définition de cette lésion inclut un strict respect de l'armature alvéolaire sous-jacente (propagation tumorale lépidique pure) et l'absence d'invasion lymphatique, vasculaire pleurale, ou alvéolaire.

L'AIS fait toujours moins de 3 cm et est par définition de stade I (Tis), avec une survie de 100 % à 5 ans [160, 161].

2. Carcinomes épidermoïdes ou malpighiens

Il s'agit de tumeurs malignes épithéliales présentant des signes de différenciation malpighienne à type de ponts d'union intercellulaire et/ ou de synthèse de kératine (formation de globes cornés).

Les carcinomes malpighiens peuvent être kératinisants ou non kératinisants et ces aspects varient en fonction du degré de différenciation.

Sont intégrés dans ce sous-groupe, les carcinomes non à petites cellules sans différenciation malpighienne morphologiquement mais exprimant des marqueurs de différenciation malpighienne (par ex P40) et TTF1 négatifs.

À noter que pour le diagnostic de carcinome épidermoïde, l'immunohistochimie anti P40 est plus spécifique que P63 avec plus de 50 % de cellules tumorales positives (marquage nucléaire intense) dans 98 % des carcinomes épidermoïdes.

L'analyse du profil génétique des carcinomes malpighiens met en évidence un nombre très important de mutations par mégabases (3 à 10 fois plus fréquentes que pour les adénocarcinomes) en relation avec les effets mutagènes des carcinogènes du tabac.

Les carcinomes malpighiens présentent très fréquemment des gains ou amplification des régions en 3q (où se trouvent les gènes SOX2 et TP63), en 7p (EGFR) et en 8p (FGFR1).

Les carcinomes malpighiens présentent des mutations des gènes PI3KCA dans 3 à 8 % selon les séries, de DDR2 dans 3 % environ, de K-RAS dans environ 2 % et de PTEN (inactivatrices) dans 17 % [162].

La délétion en 9p (CDKN2A) s'observe dans 72 % des cas.

Les mutations les plus fréquentes concernent les gènes TP53, CDKN2A, PTEN, PI3KCA, NFE2L2, MLL2, KEAP1, NOTCH1 et RB1).

3. Carcinomes adénosquameux du poumon

Le carcinome adénosquameux est un type de tumeur composé de deux formes principales de tumeur (adénocarcinome et carcinome squameux). Il s'agit d'un sous-type rare du cancer du poumon non-à-petites cellules, représentant 0,4-4 % des cas de cancer du poumon.

4. Carcinome basaloïde

Il s'agit d'une prolifération de cellules carcinomateuses de petite taille, d'allure basale, au cytoplasme indistinct, sans cadre, et au noyau allongé souvent hyperchromatique mais nucléolé.

Le carcinome basaloïde exprime de façon diffuse et très intense les marqueurs malpighiens et pas les marqueurs neuroendocrines (mais 10 à 20 % de cellules positives avec un seul marqueur NE peuvent se voir) ni le TTF1.

Le profil génétique du carcinome basaloïde ressemble beaucoup à celui du carcinome malpighien, avec un taux très important de mutations de TP 53 (> 90 %).

5. Tumeurs neuroendocrines

A. Carcinomes à petites cellules

Les carcinomes à petites cellules (CPC) font partie de la catégorie des tumeurs neuroendocrines (NE) pulmonaires qui partagent des caractéristiques morphologiques, immuno phénotypiques et ultra structurales.

Il existe 4 catégories de tumeurs NE avec 3 grades pronostiques : les carcinoïdes typiques de bas grade de malignité, les carcinoïdes atypiques de grade intermédiaire, les carcinomes à petites cellules et les carcinomes NE à grandes cellules, tous deux de haut grade de malignité. Les carcinomes à petites cellules expriment le CD5/6, la chromogranine A et la synaptophysine.

Environ 10 % des CPC peuvent être négatifs pour tous ces marqueurs.

Ils sont très majoritairement TTF1 positifs et expriment très rarement la P63 et sont P40 négatives, ce qui est un autre élément pour les distinguer des carcinomes basaloïdes avec lesquels ils peuvent être confondus sur des prélèvements biopsiques de très petite taille. L'index de prolifération Ki67 est souvent très élevé, à plus de 60 %.

B. Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules

Les carcinomes NE à grandes cellules sont des carcinomes non à petites cellules présentant des signes histologiques de différenciation neuroendocrine (rosettes et palissades périphériques) et un profil immunohistochimique neuro-endocrinien (expression des marqueurs NE).

Les carcinomes NE à grandes cellules composites associent un contingent NE à grandes cellules à un contingent adénocarcinomateux, malpighien ou sarcomatoïde.

Par ordre de fréquence, le CD 5/6 s'est exprimé dans 90 à 100 % des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, la chromogranine A dans 80 à 85 %, la synaptophysine dans 50 à 60 %.

C. Tumeurs carcinoïdes

Il s'agit de tumeurs neuroendocriniennes de bas grade pour les carcinoïdes typiques et de grade intermédiaire pour les carcinoïdes atypiques.

Les tumeurs carcinoïdes présentent le taux le plus faible de mutations somatiques parmi les tumeurs pulmonaires.

6. Les carcinomes à grandes cellules

Il s'agit par définition d'un carcinome non à petites cellules qui ne présente pas de critères cytologiques, architecturaux ou immunohistochimiques de différenciation neuroendocrine glandulaire ou malpighienne.

Trois grandes catégories de carcinome à grandes cellules peuvent être distinguées : les carcinomes à grandes cellules avec immunophénotype (TTF1, P63/ P40/ CK5/6) nul, les carcinomes à grandes cellules avec un immunophénotype ambigu (positivité focale des anticorps anti P63/P40/CK5/6 et absence d'expression du TTF1) et les carcinomes à grandes cellules sans immunomarquages complémentaires disponibles.

7. Carcinomes sarcomatoïdes, pléomorphes, à cellules fusiformes ou géantes

Les carcinomes sarcomatoïdes pulmonaires sont des tumeurs rares (1 % des tumeurs malignes pulmonaires), de diagnostic difficile sur biopsie et nécessitent un échantillonnage large de la tumeur.

Le carcinome pléiomorphe associe un carcinome non à petites cellules de type adénocarcinome, carcinome malpighien ou carcinome à grandes cellules avec un contingent à cellules fusiformes ou géantes, chaque contingent devant représenter au moins 10 % de la tumeur [163].

8. Lésions pré-invasives

Les métaplasies et les dysplasies légères sont des lésions de bas grade.

L'hyperplasie atypique alvéolaire est le précurseur des adénocarcinomes.

Elle se caractérise par une prolifération de cellules épithéliales atypiques, avec des mitoses rares.

L'hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique est la lésion pré-invasive des carcinoïdes typique et atypique et est le siège d'une prolifération de cellules neuroendocrines.

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

1. Présentations cliniques

Dans 25 % des cas, les patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, d'où l'intérêt potentiel des programmes de dépistage [164].

En effet, la variété des signes fonctionnels, le plus souvent banals (Tableau), est un des éléments expliquant parfois leur négligence par les patients et les médecins [165].

Néanmoins, l'existence d'une proportion non négligeable de non-fumeurs parmi les patients atteints de cancer bronchique aujourd'hui doit également pousser à suspecter le diagnostic dans cette population également, sur la base des signes suivants :

a. Signes locaux

Les signes locaux sont généralement reliés à l'envahissement par la tumeur des voies aériennes (toux, dyspnée, hémoptysie, infections respiratoires basses à répétition), des structures vasculaires (péricardite, syndrome cave supérieur), de l'œsophage (dysphagie) ou de la paroi thoracique (douleur, avec une forme particulière, le syndrome de Pancoast-Tobias).

Les atteintes neurologiques sont plus rares (compression médullaire, dysphonie, paralysie récurrentielle, hoquet, paralysie phrénique).

b. Signes généraux

Il peut exister des signes non spécifiques (anorexie, amaigrissement, asthénie), parfois une maladie thromboembolique ambulatoire, plus fréquemment en cas de maladie métastatique mais pas exclusivement.

c. Syndromes paranéoplasiques

Le diagnostic de cancer bronchique est parfois porté devant l'existence de manifestations cliniques (ou biologiques) indirectement en rapport avec la présence de la tumeur, appelées « Syndromes paranéoplasiques ».

Ceux-ci sont plus fréquents en cas de cancer à petites cellules (10 à 20 % des cas).

Il peut s'agir de manifestations hormonales (syndrome de Cushing, hypercalcémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique), neurologiques (syndrome de Lambert-Eaton, neuropathies), ostéo-articulaires (ostéopathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie et Foix, hippocratisme digital isolé), cutané-musculaires (érythème, dermatomyosite) ou biologiques (syndrome néphrotique, hyperleucocytose, thrombopénie, coagulopathies) [165].

Ces syndromes paranéoplasiques précèdent parfois de plusieurs mois, voire années le diagnostic.

L'évolution est souvent parallèle à la tumeur, mais inconstamment

d. La maladie métastatique

Les métastases (notamment pulmonaires, pleurales, ganglionnaires, osseuses, hépatiques, encéphaliques, surrenaliennes, cutanées), parfois révélatrices, sont retrouvées d'emblée dans 45-50 % des CBPNPC et dans plus de 70 % des CPC [165].

L'interrogatoire précise le tabagisme, une exposition professionnelle, la perte de poids initiale et l'indice d'activité.

La perte de poids initiale et l'indice d'activité sont reconnus comme les facteurs pronostiques les plus importants à ce jour avec le stade de la maladie.

Tableau 1: Signes fonctionnels les plus fréquents[165]

Signes fonctionnels	Fréquence (%)
Perte de poids	0-68
Fièvre	0-20
Faiblesse	0-10
Toux	8-75
Dyspnée	3-60
Douleur thoracique	20-49
Hémoptysie	6-35
Douleur osseuse	6-25
Dysphagie	0-2
Syndrome cave supérieur	0-4

2. Étape radiologique

a. La tomодensitométrie thoracique (TDM)

Est l'examen d'imagerie de première intention pour le bilan d'un CBP.

La TDM doit être réalisée avant l'endoscopie bronchique car il permet de cibler les prélèvements des lésions distales et ainsi d'améliorer les performances de l'endoscopie pour l'obtention du diagnostic pathologique [166].

La TDM thoracique est réalisée avec injection de produit de contraste iodé qui facilite notamment la détection des adénomégalies médiastinales et hilaires.

Les tumeurs centrales se révèlent souvent sous forme d'une opacité péri hilare polycyclique à limite interne confondue avec le médiastin et à limite externe arrondie mais irrégulière avec ou sans atélectasie.

Les tumeurs périphériques sont volontiers nodulaires, arrondies ou ovalaires.

La probabilité de malignité augmente avec la taille, des limites irrégulières et spiculées ou lobulées, l'absence de calcifications, et l'évolutivité (leur temps de doublement).

Tous ces caractères sont inconstants.

D'autres aspects sont possibles tels que l'abcès en amont d'une sténose bronchique, la pleurésie (maligne ou bénigne, satellite d'une atélectasie), la surélévation d'un hémidiaphragme.

Afin de ne pas méconnaître d'éventuelles adénopathies cervicales qui définiraient un statut N3, il est important que la région basicervicale soit incluse dans l'acquisition tomодensitométrique.

Les coupes thoraciques doivent être poursuivies par une acquisition à l'étage abdominal, idéalement au temps portal, pour la recherche de localisations secondaires hépatique.

La présence d'un syndrome de masse des surrénales doit être recherchée.

On peut profiter de l'injection pour réaliser une acquisition au niveau encéphalique à un temps tardif, 5 à 10 min après injection, ce qui permet de compléter le bilan d'extension métastatique.

L'ensemble des coupes doit être analysé en fenêtrage osseux pour rechercher des lésions osseuses ostéolytiques ou ostécondensantes d'allure secondaire.

Jusqu'à 60 % des patients atteints d'un cancer diagnostiqué sur symptômes ont une maladie déjà métastatique [22].

La TDM joue également un rôle important pour l'obtention de prélèvements histologiques, indirectement en orientant les gestes sous endoscopie bronchique ou directement pour la biopsie des lésions périphériques sous guidage TDM [165].

b. La tomographie par émission de positons (TEP-TDM) Au 18F-FDG

Est un examen primordial dans le CBP, elle intervient à tous les stades de la prise en charge: diagnostic initial, bilan d'extension ganglionnaire locorégional et bilan d'extension à distance, optimisation des champs de radiothérapie, évaluation de la réponse tumorale à la thérapeutique, détection de la maladie résiduelle ou d'une récurrence éventuelle.

Les deux plus importantes séries, celles de Vansteenkiste et de Pieterman, chiffrent l'intérêt de la TEP: une sensibilité de 91-93%, une spécificité de 86-95%, une VPP de 74-93%, une VPN de 95% et une exactitude diagnostique de 87-94%.

La TEP au FDG permet de mettre en évidence des métastases à distance non suspectées sur les examens conventionnels chez au moins 10% des patients.

Elle modifie le stade M dans presque 20% des cas, en l'augmentant dans la plupart des cas, ce qui permet d'éviter des thoracotomies inutiles.

Mac Manus et al, [167] ont ainsi rapporté trois localisations distantes pour 39 stades I (7,7%), 5 pour 28 stades II (18%) et 24 pour 100 stades III (24%).

C'est pour la détection des localisations surrénales que la TEP est la plus performante.

En effet, les anomalies surrénales suspectées en TDM peuvent être caractérisées grâce à la TEP au FDG.

La détection des métastases osseuses est également excellente par TEP, avec une précision élevée de l'ordre de 96%, nettement supérieure aux performances de la scintigraphie osseuse dont l'intérêt est très limité une fois que la TEP-FDG a été pratiquée [168].

La TEP au FDG a par ailleurs un impact reconnu sur la détermination des volumes de référence en radiothérapie.

Elle permet d'exclure du champ d'irradiation une simple atélectasie en aval de la tumeur ou d'y inclure des ganglions envahis que la TDM n'avait pas permis de déceler [169].

En revanche, ce n'est pas un examen performant pour le cerveau en raison de la fixation physiologique du glucose dans cet organe.

3. La Bronchoscopie

Exploration des bronches proximales avec tumeur visible.

Le champ d'exploration habituel de la bronchoscopie souple standard se limite aux lésions visibles en lumière blanche et jusqu'aux bronches sous- segmentaires environ, soit des bronches de 4^e ordre.

Jusqu'à ce niveau, on peut raisonnablement réaliser des prélèvements tels que biopsies, brossage et cytoaspiration.

Biopsier ainsi une tumeur endoluminale permet d'obtenir un diagnostic dans au moins 80 % des cas [170].

Exploration des bronches proximales avec tumeur invisible

Plusieurs techniques sont maintenant disponibles pour faciliter le repérage des cancers bronchiques au stade précoce, peu ou non visible, par exemple au sein d'une inflammation bronchique proximale.

On estime que moins de 30 % de ces cancers sont visibles dans les bronches proximales [171].

Les deux principales sont les techniques d'autofluorescence et le NBI (narrow band imaging).

L'autofluorescence consiste à enregistrer la lumière fluorescente verte émise par la muqueuse bronchique soumise à une lumière intense bleue (440 nm) émise ou non par un laser.

Cette lumière active des fluorophores de la sous- muqueuse bronchique.

Une zone tumorale se traduit par un « trou » de fluorescence, à la fois en raison de la surépaisseur de l'épithélium tumoral qui fait écran et par la présence du tissu tumoral muqueux qui entraîne une fluorescence faible et anormale.

Le NBI ou les systèmes voisins permettent en restreignant les longueurs d'onde d'éclairage de mettre en évidence la vascularisation bronchique tumorale ou péri tumorale.

Cette méthode peu validée semble plus spécifique que la fluorescence mais un peu moins sensible [172].

Exploration de l'extension médiastinale.

La bronchoscopie souple explore maintenant assez facilement le médiastin grâce aux ponctions transbronchiques.

4. La médiastinoscopie

Elle permet théoriquement d'accéder aux ganglions siégeant en pré trachéal (stations 1 et 3), latérotrachéal (stations 2R, 2L, 4R et 4L) et sous-carénaire antérieur (station 7).

La sensibilité de l'examen pour détecter un envahissement ganglionnaire métastatique est de 80 % avec un taux de faux-négatif estimé à 10 %.

La videomédiastinoscopie semble améliorer les performances de la technique.

La morbidité est de 2 % et la mortalité est évaluée à 0,08 %.

5. Étape anatomopathologique

L'examen cytologique

L'expectoration : méthode diagnostique la moins invasive, peut être utile chez des patients «fragiles».

Brossage bronchique

Les brossages bronchiques : sont réalisés soit sur une lésion visible en endoscopie.

Lavage broncho-alvéolaire : à visée de diagnostic carcinologique est indiqué dans les tumeurs périphériques, plus particulièrement lors d'une suspicion de lymphome.

Aspiration bronchique : l'examen cytologique du produit d'aspiration bronchique est systématiquement effectué dans certains centres.

Mais la plupart du temps ce sont les biopsies bronchiques qui permettent le diagnostic.

Des biopsies d'éperons proximaux sont systématiques pour apprécier l'extension locale tumorale et juger de la résecabilité par le chirurgien.

La thoracotomie diagnostique (et thérapeutique) est proposée en l'absence de diagnostic endoscopique si la probabilité de cancer est élevée et si le patient est opérable.

On évite alors chez ce type de patients à haut risque de cancer une ponction sous TDM qui expose au risque de faux négatifs et ne modifie pas actuellement la décision thérapeutique.

La ponction transpariétale à l'aiguille sous contrôle TDM est réservée aux patients inopérables ou en cas de faible probabilité de malignité ou si une chimiothérapie périopératoire, et donc une preuve histologique, est requise.

La spécificité est de 95 %, la sensibilité de 83 à 90 %.

La médiastinoscopie, la ponction-aspiration trans bronchique des ganglions médiastinaux et l'abord des métastases peuvent être utiles au diagnostic.

VII. CLASSIFICATION TNM

La nouvelle classification TNM, proposée par l'IASCLC en 2016 et entrée en pratique en 2017.

Le statut T (tumeur)

La principale modification dans l'évaluation du T est l'importance accrue de la taille de la tumeur [173].

Chaque centimètre est en effet pris en compte pour la nouvelle stadification.

Le statut N (ganglionnaire)

Aucune modification majeure du N n'a été apportée dans la 8^{ème} édition TNM

Le statut M (métastase)

La classification des métastases intra-thoraciques ne change pas (nodule pulmonaire controlatéral, carcinose pleurale ou péricardique), faisant classer la tumeur en M1a.

On distingue par contre la présence d'une métastase unique extra-thoracique (M1b) de la présence de plusieurs métastases extra thoraciques qu'elles siègent dans un même organe ou dans des organes distincts (M1c), afin de souligner le meilleur pronostic des tumeurs oligo-métastatiques.

8^{ème} EDITION TNM

T_x : Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.

T₀ : Absence de tumeur identifiable

T_{is} : Carcinome in situ

T₁ : Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).

T_{1a} : (min) Adénocarcinome minimalement invasif

T_{1a} : < 1 cm

T_{1b} : ≥ 1 cm et < 2 cm

T_{1c} : ≥ 2 cm et < 3 cm

T₂ : Tumeur de plus de 3 cm, mais moins de 5 cm, avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension :

- envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur
- envahissement d'une bronche lobaire quelle que soit la distance à la carène
- existence d'une atélectasie lobaire ou pulmonaire
- de plus grand diamètre

T_{2a} : ≥ 3 cm mais < 4 cm

T2b : ≥ 4 cm mais < 5 cm

T3 : Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants :

- extension directe à la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),
- atteinte du nerf phrénique,
- extension directe à la plèvre pariétale ou au péricarde,
- nodules tumoraux de même histologie dans le même lobe.

T4 : Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants :

- médiastin,
- cœur ou gros vaisseaux,
- trachée,
- diaphragme,
- nerf récurrent,
- œsophage,
- corps vertébraux,
- carène,
- nodules tumoraux dans un lobe différent du même poumon

Nx : Envahissement locorégional inconnu.

N0 : Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux

N1 : Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.

N2 : Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux

N3 : Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo ou controlatérales.

M0 : Pas de métastase à distance.

M1 : Existence de métastases

M1a : Métastases intra thoraciques, nodules tumoraux en controlatéral, pleurésie ou péricardite maligne

M1b : une seule métastase dans un seul organe extra thoracique

M1c : Plusieurs métastases dans un ou plusieurs organes extra thoraciques

Tableau 2: classification TNM par stade

	N0	N1	N2	N3	M1a-b	M1c
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

VIII. BILAN PRE THERAPEUTIQUE

1. Bilan pré-chirurgical

Le bilan préopératoire doit évaluer le risque cardio-vasculaire et fonctionnel respiratoire.

Examens cardiovasculaires

Outre l'examen clinique cardiaque et vasculaire périphérique, la détermination des facteurs de risque et la connaissance des médicaments associées, un ECG est systématique.

La chirurgie thoracique est considérée comme une chirurgie à risque cardio-vasculaire élevée,

Une échocardiographie trans thoracique et un bilan coronarien ou artériel périphérique se discutent en cas de doute.

Examens fonctionnels respiratoires

Il existe deux recommandations publiées : l'europpéenne [174] et la nord- américaine [175].

Elles sont toutes les deux basées sur la spirométrie (CV et VEMS)

2. Bilan pré-radiothérapie

Avant une radiothérapie thoracique à visée curative, il est recommandé la réalisation d'une Exploration fonctionnelle respiratoire avec étude de la diffusion.

Néanmoins, aucune valeur seuil contre-indiquant la radiothérapie n'est définie.

Il est probable sans être certain que des pathologies sous-jacentes telles que des pneumopathies interstitielles diffuses sont plus à risque de complications.

3. Bilan pré-chimiothérapie

Ce bilan dépend de deux facteurs, l'un propre au métabolisme et à l'élimination des produits de chimiothérapie et l'autre, moins connu, propre au patient (albuminémie, fonctionnalités de diverses enzymes, etc.).

4. Bilan pré-thérapeutiques biologique

Les inhibiteurs des tyrosines kinases de l'EGFR

L'erlotinib et le gefitinib ont tous les deux un métabolisme hépatique mais l'élimination est différente, hépatique pour l'erlotinib, hépatique et fécale pour le gefitinib.

Les deux molécules peuvent être utilisées à dose normale chez les patients avec une clairance à la créatinine $> 20 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ (en dessous de ce seuil, aucune donnée n'est disponible).

En cas de dysfonctionnement hépatique (ALAT et ASAT > 5 fois la norme) il est préférable d'utiliser le gefitinib[176].

Le crizotinib

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les clairances $> 30 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$, aucune donnée n'est disponible en dessous de ce seuil.

Un ECG est nécessaire pour le calcul de l'intervalle QTc, les risques de tachyarythmie et de mort subite seraient augmentés chez ces patients, mais cela dépend aussi des médications associées et des possibles interactions médicamenteuses.

Le crizotinib du fait de son métabolisme et élimination hépatiques ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Une surveillance des transaminases et de la bilirubine est recommandée pendant les deux premiers mois.

5. Évaluation gériatrique

Comme pour tout patient, quel que soit son âge, une évaluation médicale globale tant sur le plan neurocognitif qu'organique et social est nécessaire.

Cela est particulièrement vrai pour les patients plus âgés, en sachant qu'il n'y a pas de définition consensuelle de « personne âgée ».

La médiane d'âge des cancers bronchiques est autour de 65 ans, plus de 40 % de nos patients ont plus de 70 ans.

Le score gériatrique « G8 » est recommandé pour tout patient de plus de 70 ans.

Pour le cancer du poumon, où le pronostic spontané du stade IV est de 6 mois, les évaluations gériatriques semblent moins utiles.

IX. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

1. Buts

L'objectif est avant tout de conduire le traitement le plus adapté pour chaque patiente afin de supprimer ou de ralentir l'évolution du cancer ou des métastases, de réduire le risque de récurrence, de traiter les symptômes engendrés par la maladie.

Il est également très important d'éviter les complications liées au traitement et minimiser les séquelles thérapeutiques, de préserver la qualité de vie et proposer un soutien au patient et à son entourage et d'accompagner le patient pour qu'il puisse participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.

Ainsi, la prise en charge du cancer est globale et comprend tous les soins et les soutiens dont le patient peut avoir besoin dès le diagnostic, pendant et après les traitements.

2. Moyens thérapeutiques

A. Chirurgie

Le seul traitement curatif demeure la chirurgie d'exérèse pour les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC).

Celle-ci répond à des critères spécifiques [177] :

- exérèse anatomique réglée (c'est-à-dire avec un contrôle séparé des éléments du pédicule broncho-vasculaire au dépens desquels se développe la tumeur), monobloc sans effraction capsulaire per-opératoire de la tumeur ;
- respect de marges saines macroscopiques et microscopiques (R0), avec confirmation par un examen extemporané si nécessaire ;
- curage ganglionnaire radical associé selon la définition de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), c'est-à-dire comportant au minimum la dissection de trois groupes ganglionnaires (dont le groupe 7) et l'exérèse au minimum de six ganglions dans chaque groupe.

a. Les voies d'abord:

1) La thoracotomie :

La thoracotomie est la technique de référence pour la chirurgie d'exérèse carcinologique [178].

Elle présente plusieurs variantes :

- la thoracotomie postéro-latérale ;
- la thoracotomie axillaire ;
- la thoracotomie antérieure

Les avantages de la thoracotomie sont :

- Un large champ de vision.
- La possibilité d'une palpation manuelle du parenchyme pulmonaire à la recherche de nodules un contrôle vasculaire plus aisé.

Une méta-analyse d'Uzzaman et coll, comparant les thoracotomies avec épargne musculaire versus les thoracotomies conventionnelles, ne retrouve pas de différence significative dans la douleur post-opératoire.

Il n'y a pas de différence significative dans la fonction respiratoire à J30 (capacité vitale et VEMS).

Mais il y a une différence significative dans la mobilité post-opératoire de l'épaule en faveur des thoracotomies avec épargne musculaire [179].

2) La vidéothoroscopie (VATS)

La VATS se caractérise par :

- l'absence d'écartement des côtes
- l'absence de sections musculaires, hormis les muscles intercostaux dans les incisions de nécessité.
- Il existe plusieurs approches décrites dans les voies d'abord en VATS :
 - l'approche antérieure
 - l'approche postérieure

Selon les recommandations de l'American Collège of Chest Physicians (ACCP) de 2013, sauf cas particulier, les résections pulmonaires majeures pour CBNPC de stade I doivent de préférence être réalisées par VATS [180].

3) La chirurgie assistée par robot (RATS)

La RATS se distingue par :

- une vision en trois dimensions ;
- un confort ergonomique limitant la fatigue du chirurgien ;
- l'utilisation d'instruments articulés permettant ainsi d'améliorer la dextérité du chirurgien.

b. Gestes opératoires :

1) La lobectomie:

La lobectomie reste le traitement de référence depuis l'étude randomisée de LCSG (Lung Cancer Study Group) réalisée en 1995 [178].

C'est la seule étude randomisée contrôlée comparant la lobectomie à des résections infra-lobaires (résections atypiques, segmentectomies) pour des tumeurs localisées de moins de 03 cm sans envahissement ganglionnaire.

2) La segmentectomie

Est une résection anatomique : c'est-à-dire qu'elle permet l'exérèse du parenchyme pulmonaire où se trouve la lésion ainsi que la bronche, l'artère, la veine et les vaisseaux lymphatiques associés.

La segmentectomie est une résection infra-lobaire dont l'avantage est l'épargne parenchymateuse, appréciable chez les patients ayant une fonction respiratoire limitée pour une lobectomie.

3) Les résections atypiques

Font partie aussi des résections infra-lobaires mais à la différence des segmentectomies, elles ne sont pas des résections anatomiques.

Elles sont réservées :

- à visée diagnostique en permettant de connaître l'histologie de la lésion
- pour la chirurgie des métastases pulmonaires dans le cadre d'un traitement multimodal chez des patients sélectionnés[181].
- chez les patients dont la fonction respiratoire est très limitée, chirurgie sur poumon unique, comorbidités importantes.

4) La pneumonectomie :

La pneumonectomie doit être envisagée comme solution de dernier recours en l'absence de possibilité de lobectomie ou de lobectomie associée à une résection-anastomose :

- tumeur centrale présentant un envahissement hilair ou scissural important.
- cancer périphérique franchissant massivement les scissures.
- adénopathies (ADP) hilaires non dissécables des structures broncho-vasculaires.
- double localisation lobaire supérieure et inférieure.

5) Le curage ganglionnaire :

Il existe plusieurs types de curages ganglionnaires :

- curage radical ou systématique : on prélève l'ensemble des tissus de plusieurs loges ganglionnaires médiastinales :
- pour un CBNPC droit : les groupes 2R, 4R, 7, 8 et 9.
- pour un CBNPC gauche : les groupes 4L, 5, 6, 7, 8 et 9.
- curage extensif : il consiste à prélever également les ganglions controlatéraux (par exemple, curage des ganglions 4L pour une lobectomie supérieure droite).

Techniquement, il est difficile et à risque de complications, en particulier récurrentielles.

- « sampling » ou « picking » : on ne prélève que les ganglions visibles et/ou paraissant pathologiques, sans exérèse de la totalité du groupe ganglionnaire.

Ce type de curage n'a pas de place dans une stratégie chirurgicale curative d'un CBNPC.
La tendance actuelle est de favoriser le curage systématique.

B. La radiothérapie

La radiothérapie est une arme thérapeutique indispensable à la prise en charge des formes localisées inopérables.

La radiothérapie palliative des formes métastatiques (radiothérapie antalgique ou des métastases cérébrales).

a. Radiothérapie préopératoire :

La radiothérapie préopératoire suivie d'une exérèse a été considérée longtemps comme le traitement de référence des tumeurs de l'apex.

Récemment, plusieurs travaux non randomisés évaluant une radio-chimiothérapie associée à la chirurgie ont montré des résultats intéressants avec un taux élevé de résecabilité chez les répondeurs et des taux de survie pouvant atteindre 40-50% [182].

La radiothérapie peut également être intégrée dans le traitement d'induction préopératoire dans les CBNPC de stade III potentiellement opérable.

Dans la série de Pezetta et al, une radio chimiothérapie précédant l'exérèse chirurgicale semble améliorer la survie globale et la survie sans récurrence, par rapport à une chimiothérapie préopératoire [183].

b. Radiothérapie adjuvante :

Après une chirurgie complète, la radiothérapie adjuvante n'est pas recommandée chez les patients atteints de cancer sans envahissement ganglionnaire médiastinal[184].

En cas de résection R1, une dose de 60 à 66 Gy est préconisée dans la zone en exérèse non complète.

Le délai optimal pour commencer la radiothérapie est de 6 à 8 semaines après la chirurgie et de 1 mois après une chimiothérapie adjuvante [185].

La radiothérapie thoracique semble améliorer le contrôle local, mais sans bénéfice sur la survie.

c. Radio-chimiothérapie concomitante :

Le traitement standard, chez des patients en bon état général dans le traitement des CBNPC localement avancés (ou de stade III)

Au cours des trente dernières années, les études randomisées ont montré la supériorité de l'association chimio-radiothérapie sur la radiothérapie seule, puis de l'association

concomitante sur la délivrance séquentielle, avec une survie à 2 ans de l'ordre de 25 % et à 5 ans de 8 % [186].

La chimiothérapie est une bithérapie à base d'un sel de platine.

Classiquement, l'association cisplatine-étoposide est la plus testée en phase III

C. Traitement systémique

a. But :

Depuis plus de 20 ans, les progrès de la chimiothérapie, pour les deux formes de cancers du poumon, sont certes lents mais sont certains.

Ces progrès s'accompagnent d'une amélioration nette de la qualité de vie, grâce à des médicaments ayant de moins en moins d'effets indésirables.

La chimiothérapie peut être adjuvante, ayant pour but de détruire d'éventuels foyers microscopiques de cellules cancéreuses ; néo-adjuvante afin de réduire le volume de la tumeur pour permettre une intervention chirurgicale dans de meilleures conditions, peut être associée à la radiothérapie afin d'augmenter l'efficacité des rayons ; ou utilisée seule dans les cancers bronchiques, elle peut être le traitement principal, essentiellement si la maladie n'est pas localisée ou dans le cas du cancer à petites cellules.

3. Modalités thérapeutiques

A. Cancer non à petites cellules :

1. Chimiothérapie néo adjuvante :

plusieurs études ont donné lieu à une méta-analyse sur données individuelles réalisée à partir de 15 essais incluant 2 385 patients [187].

Dix de ces essais comportaient une chimiothérapie préopératoire exclusive et cinq une chimiothérapie préopératoire et postopératoire chez les répondeurs.

Toutes les chimiothérapies étaient à base de platine.

Le bénéfice obtenu par la chimiothérapie néo adjuvante était démontré avec un HR à 0,87 (95% CI : 0,78–0,96 ; $p = 0,007$) ; ceci correspond à une réduction du risque de décès de 13 % et à une augmentation de survie à 5 ans de 40 % à 45 %.

2. Chimiothérapie adjuvante :

Le bénéfice obtenu par la chimiothérapie postopératoire est démontré avec un niveau de preuve élevé et a été confirmé par une méta-analyse sur données individuelles publiée en 2008 [188].

Cette méta-analyse a été réalisée à partir des données de 4584 patients inclus dans 5 essais (JBR10, ALPI, IALT, ANITA et Big Lung Trial).

Elle objectivait un bénéfice significatif de survie sous chimiothérapie (HR = 0,89 ; 95%

CI, 0,82-0,96 ; P = 0,005) avec une réduction de 11 % du risque de décès et un bénéfice de survie de 5,8 % à 5 ans.

Ce bénéfice était significatif pour les stades II (HR = 0,83 ; 95%CI, 0,73-0,95) et pour les stades III (HR = 0,83 ; 95%CI, 0,72-0,94).

Il n'était pas significatif pour les cancers de stades IA (HR = 1,40 ; 95%CI, 0,95-2,06) et IB (HR = 0,93 ; 95%CI, 0,78-1,10).

L'intérêt de la chimiothérapie adjuvante n'a été démontré qu'avec des bithérapies à base de platine

3. Traitement systémique palliatif :

i. Sans mutations oncogéniques:

1) En première ligne :

Le standard de la chimiothérapie des CBNPC reste fondé sur la combinaison d'un sel de platine, cisplatine ou carboplatine et d'un agent cytotoxique dit de 3^{ème} génération, en pratique la vinorelbine, la gemcitabine, le paclitaxel, le docetaxel ou le pemetrexed.

Le développement du pemetrexed a conduit à considérer cet antifolate comme le partenaire principal du sel de platine dans les carcinomes non-épidermoïdes.

En cas de positivité du PDL1 supérieure ou égale à 50 %, l'utilisation du pembrolizumab, 200 mg dose totale et unique, toutes les 3 semaines est recommandée suite aux résultats de l'essai KEYNOTE-024[189].

2) Le concept de maintenance :

Le traitement de maintenance consiste en la poursuite d'une mono chimiothérapie (faisant partie intégrante de la chimiothérapie d'induction pour la maintenance dite de continuation, ou par un nouvel agent cytotoxique pour la « switch » maintenance) si la maladie est contrôlée après 4 cycles d'un doublet à base de sels de platine [190].

Le pemetrexed, agent le plus étudié en situation de maintenance, montre à l'issue de 4 cycles cisplatine-pemetrexed dans les carcinomes non-épidermoïdes un gain de 3 mois en médiane de survie par rapport à un placebo avec un profil de tolérance acceptable, sans impact négatif sur la qualité de vie.

3) En deuxième ligne :

Dans la situation où le patient a été traité en première ligne par une chimiothérapie de multiples options thérapeutiques existent que ce soit une deuxième ligne de chimiothérapie ou une Immunothérapie.

Dans les essais d'enregistrement, les molécules d'immunothérapies ont eu le même comparateur le docétaxel [191, 192].

Il ressort de ces essais, que l'immunothérapie est moins toxique que le docétaxel et plus efficace en termes de SG.

En termes de survie sans progression, il n'y a pas de différence entre l'immunothérapie et la chimiothérapie.

Le choix des molécules en seconde ligne dépendra des molécules utilisées en première ligne, du PS, du type histologique et des toxicités résiduelles.

Le nivolumab a démontré une meilleure survie que le docetaxel en deuxième et troisième ligne des cancers épidermoïdes quel que soit le statut PDL1 [193].

Le choix entre immunothérapies et CT en deuxième ligne n'est pas facile.

ii. Avec mutations oncogéniques :

1) Les mutations activatrices de l'EGFR :

Huit essais thérapeutiques de phase III ont permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et du remboursement du géfitinib, de l'erlotinib et de l'afatinib pour le traitement des CBNPC avancés mutés pour EGFR.

Ces essais ont comparé le géfitinib [194, 195], l'erlotinib [196, 197] ou l'afatinib [198, 199] à plusieurs chimiothérapies (CT) à base de platine dans des populations de malades asiatiques et/ou caucasiens présentant un CBNPC avec une mutation commune et/ou rare de l'EGFR ; les résultats de ces essais sont concordants.

Dans le bras ITK-EGFR, le taux de réponse est supérieur à 60 %.

Après un essai de phase I et son extension [200][49] et un essai de phase II [201], l'essai de phase III ADAURA [202] a permis l'obtention de l'AMM pour l'osimertinib dans les CBNPC avancés mutés EGFR ayant présenté une progression tumorale sous ITK-EGR en 1ère ligne, dès lors qu'une mutation T790M était identifiée sur une re biopsie ou une biopsie liquide.

2) Le gène de fusion EML4-ALK :

L'utilisation des ITK d'ALK a considérablement amélioré la prise en charge de ces patients, dont la médiane de survie a triplé depuis l'avènement de cette nouvelle classe thérapeutique.

Plusieurs ITK d'ALK ont été développés, habituellement classés selon leur génération : première génération (crizotinib), deuxième génération (cécitinib, brigatinib, alectinib), troisième génération (lorlatinib) [203].

Le crizotinib est le premier inhibiteur à avoir démontré une efficacité chez les patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement d'ALK [204].

iii. Traitements antiangiogéniques :

Les critères d'éligibilité au bevacizumab ont été restreints aux carcinomes non-épidermoïdes en raison d'un risque hémorragique accru pour les cancers épidermoïdes, à l'absence d'hémoptysie et aux tumeurs n'envahissant pas les gros vaisseaux pulmonaires.

L'adjonction du bévacizumab à un doublet à base de platine (avec poursuite du bévacizumab en « maintenance » après l'arrêt de la chimiothérapie) a montré dans trois essais une augmentation du taux de réponse et de la SSP mais un bénéfice de survie seulement à la dose de 15 mg/kg en association avec le schéma carboplatine-paclitaxel [205, 206].

La méta-analyse de ces essais confirme la réalité du bénéfice de survie, et son amplitude limitée (HR 0,90 [0,81-0,99]) [207].

iv. Immunothérapie anti tumorale :

Pembrolizumab en cas d'expression élevée de PD-L1

Le seuil de PD-L1 exprimé dans ≥ 50 % des cellules tumorales pour la prédiction d'une réponse au traitement a été établi en phase I pour le pembrolizumab [208], et a constitué la base de l'essai Keynote 024 [209].

Cet essai a démontré un bénéfice en termes de survie globale pour le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie de 1ère ligne (médiane passant de 14,1 mois à 30 mois, HR 0,63 IC 95% [0,47-0,86]) chez les patients dont la tumeur exprimait PD-L1 dans au moins 50 % des cellules tumorales, avec parallèlement une amélioration de la qualité de vie en considérant le pembrolizumab comme standard de traitement chez les patients éligibles à l'immunothérapie avec PD-L1 ≥ 50 %

1) Apport des associations chimiothérapie – anti-PD-1/anti-PD-L1

Globalement, l'adjonction d'un anti-PD-1/PD-L1 à un doublet à base de platine augmente le taux de réponse et la SSP et améliore généralement la survie, ceci malgré un « cross over » important vers l'immunothérapie pour les patients recevant initialement la chimiothérapie seule ; l'amplitude du bénéfice reste corrélée au niveau d'expression de PD-L1 avec toutefois un bénéfice de survie assez constant pour les CBNPC n'exprimant pas ou peu PD-L1 [210, 211].

B. Cancer à petites cellules :

1. La forme localisée au thorax :

Le traitement est une urgence médicale et il peut être curatif, avec un taux de réponse de 90 % et une survie à 5 ans de 15 à 25 %.

Le standard thérapeutique est une association de radio et chimiothérapie.

Deux méta analyses ont démontré dès 1992 le rôle de la radiothérapie thoracique, permettant un gain en survie de 5,4 % à 2 ans et 3 ans [212].

Le traitement optimal doit comporter 4 à 6 cycles de chimiothérapie par platine/étoposide, une radiothérapie concomitante de type conformationnel débutant avant le 3^e cycle, sur un mode mono ou bi fractionné délivrant une dose biologique équivalente à au moins 60 Gy.

Les volumes à irradier sont habituellement ceux persistant après les 2 premières cures de chimiothérapie [213].

Le schéma séquentiel peut être une option chez les patients âgés ou PS2 [214].

➤ L'irradiation crânienne prophylactique(IPC) :

Les métastases cérébrales (MC) sont un problème fréquent chez les patients ayant un CPC entraînant une diminution de la survie et une altération de la qualité de vie ; elles sont présentes dans 10 % des cas au diagnostic et 50 % des cas lors de l'évolution de la maladie [215].

L'IPC a été utilisée dès les années 70 pour éviter le développement des MC après la chimiothérapie d'induction.

Le schéma optimal pour l'IPC est de 25 Gy en 10 fractions qui a montré sa supériorité par rapport à 36 Gy en étalement classique ou hyper fractionné [216].

2. La forme diffuse :

i. Traitement de 1^{ère} ligne

Quel que soit le stade de la maladie, la pierre angulaire du traitement du CPC est la chimiothérapie associant platine et étoposide (PE), association de référence, plus efficace et mieux tolérée que les protocoles comportant des agents alkylants comme le CAV (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine) [217].

Cette supériorité a été confirmée par une méta analyse [218].

Récemment une étude de phase III a montré le rôle prépondérant de l'étoposide en montrant l'équivalence d'efficacité entre cisplatine/étoposide et un régime contenant de l'étoposide mais pas de cisplatine (ifosfamide, étoposide, épirubicine) [219].

Par ailleurs l'association PE est synergique avec la radiothérapie et peut donc être utilisée pour les formes localisées dans les protocoles de radio chimiothérapie.

ii. Traitements de 2^{ème} ligne :

La probabilité de réponse au traitement de 2^{ème} ligne dépend de la réponse au traitement initial et du délai écoulé entre la fin de la 1^{ère} ligne et la rechute : on distingue les patients hautement sensibles (rechute plus de 6 mois après la fin de la 1^{ère} ligne), sensibles (entre 3 et 6 mois), résistants (moins de 3 mois) ou réfractaires (progression sous traitement de 1^{ère} ligne).

Le seul traitement ayant actuellement l'AMM en 2e ligne est le topotécan même si son efficacité est faible.

Les recommandations actuelles sont de reprendre platine/étoposide chez les patients hautement sensibles ou sensibles, et d'utiliser le topotécan dans les autres cas, les associations CAV et paclitaxel carboplatine étant des alternatives.

iii. L'immunothérapie :

Le CPC a une importante charge mutationnelle, en moyenne 8,8 mutations par mégabyte [220].

Il pourrait donc être un bon candidat pour l'immunothérapie.

L'ipilimumab (anti CTLA4), le nivolumab et le pembrolizumab (anti PD1) ont été étudiés chez des patients en 1^{ère} ligne, en maintenance, ou dans des lignes ultérieures.

Le pembrolizumab (anti PD1) a été utilisé à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 2 ans chez 24 patients avec un CPC disséminé PDL1 > 1 % ayant progressé sous traitement standard (Phase Ib Keynote 028) (soit 31,7 % des biopsies analysables), le taux de réponse était de 33 % (1 réponse complète et 7 réponses partielles), la toxicité était attendue.

L'étude de phase II multi cohorte Keynote 158, communiquée à l'ASCO 2018 [221] a inclus 107 patients ayant un CPC en 2e ligne et plus, traités par pembrolizumab en monothérapie à la dose fixe de 200 mg toutes les 3 semaines ; le taux de réponse était de 18,7 % pour la totalité des patients et de 35,7 % pour les 42 patients PDL1 positif (> 1 %).

Comme à l'habitude les réponses étaient durables : parmi les répondeurs, 73 % ont des durées de réponse supérieures ou égales à 1 an.

La survie globale des patients PDL1 positif était de 15 mois.

iv. Intérêt d'un traitement local :

Le rôle de la radiothérapie thoracique dans les formes disséminées reste controversé, récemment l'étude multicentrique de phase III de Slotman [222] a étudié le rôle d'une radiothérapie thoracique de consolidation (30 Gy en 10 séances et 15 jours) chez 498 patients ayant répondu après 4 à 6 cycles de platine/étoposide et ayant tous reçu une IPC ; il n'y avait pas de bénéfice sur la survie à 1 an (33 % vs 27 % p = 0,066), mais la survie à 2 ans était significativement améliorée (13 % vs 3 % p = 0,004).

La radiothérapie thoracique associée une radiothérapie des métastases extra thoraciques est une voie de recherche chez ces patients pauci métastatiques [223].

X. EVOLUTIONS ET SURVIE

Il est souvent rapporté que les sujets non-fumeurs porteurs d'un CBP présentent une meilleure survie comparativement aux fumeurs, et ceci indépendamment du stade, du traitement, des facteurs de comorbidités et d'autres facteurs pronostiques connus.

Des tests multi variés ont montré que le traitement proposé, l'état général, le stade tumoral étaient des variables indépendantes pour la survie des patients non-fumeurs avec un CBP[224].

La meilleure survie par cancer du poumon est observée chez les femmes après ajustement sur l'âge et le stade pour les adénocarcinomes.

La plupart des études confirment une meilleure réponse aux traitements des femmes quel que soit le stade de la maladie, le type de traitement ou l'histologie[225].

Les facteurs explicatifs évoqués sont l'état de santé au moment du diagnostic est potentiellement meilleur chez les femmes [226] ; Un moindre tabagisme (ancien) chez les femmes et une plus forte proportion de non- fumeurs chez les femmes, induisent de moindres comorbidités [227].

XI. FACTEURS PRONOSTIQUES

Les facteurs pronostiques sont définis comme étant des variables corrélées à un critère d'évaluation utilisé pour prédire le futur du patient (survie, survie sans progression) indépendamment du traitement appliqué.

L'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) a conduit une étude rétrospective incluant 100 869 patients représentant un éventail des principaux groupes coopérateurs et registres au travers des divers continents [228].

Une analyse de facteurs pronostiques a pu inclure 12 428 patients.

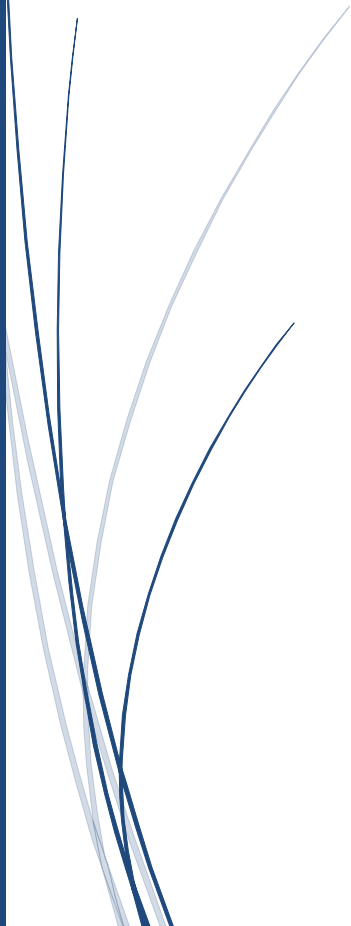
Cinq variables se sont avérées indépendamment associées à la survie en analyse multi variée. Ainsi, la survie était d'autant moindre que le stade d'extension du néoplasie était élevé, l'âge avancé et l'indice de performance altéré.

Un pronostic significativement plus mauvais était aussi associé au sexe masculin et à une histologie non épidermoïde.

Dans une revue systématique avec méta-analyse, des auteurs japonais ont agrégé 39 publications (86 800 patients) avec comme objectif principal de confirmer le rôle pronostique du sexe dans les CBP Un meilleur pronostic était associé au sexe féminin $p < 0,0001$ [229].



C- ETUDE PRATIQUE



I- METHODOLOGIE

1- Protocole d'étude

A-Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive prospective multicentrique d'une cohorte de 68 malades suivis pendant deux ans (depuis le premier Juin 2017 jusqu'au trente-et-un mai 2019).

Le recrutement des patients a été arrêté le trente-et-un mai 2019 et l'évaluation des résultats s'est faite à compter du 01 Juin 2019.

B-Population d'étude

Patients non-fumeurs (ayant fumé moins de 100 cigarettes au cours de leur vie) présentant un cancer bronchique primitif.

C-Critères d'inclusion et de non inclusion

Critères d'inclusion :

- ✓ patient âgé de 18 ans ou plus au moment du recrutement que soit leur sexe.
- ✓ Patient nouvellement diagnostiqué pour un cancer bronchique confirmé par l'étude histologique d'un prélèvement obtenu par une fibroscopie bronchique, une ponction-biopsie transthoracique, une biopsie pulmonaire chirurgicale, une biopsie d'un site métastatique ou une exérèse chirurgicale.
- ✓ patient se déclarant comme non-fumeur (moins de 100 cigarettes fumées dans la vie).

Critères de non inclusion :

- ✓ patient fumeur ayant fumé plus de 100 cigarettes dans sa vie ;
- ✓ patient non-fumeur déjà en cours de traitement pour un cancer bronchique

D-Echantillon d'étude

La taille de l'échantillon a été estimée selon la méthode appropriée au type de sondage par la formule suivante soit :

$$N = Z^2 \times pq / i^2$$

$$Z = 1,96 \text{ (l'écart réduit pour } \alpha = 5 \%)$$

$$P = \text{La prévalence de la maladie dans la population (} q = 1 - p)$$

$$I : \text{c'est la précision} = 4 \text{ pour } 1000$$

La taille de l'échantillon a été calculée à partir d'une prévalence 20 pour 100.000 habitants, et d'une précision de 0.004, aboutissant ainsi à une taille minimale de l'échantillon de 50 patients[3].

E-Recrutement des patients

Le recrutement des patients s'est effectué au niveau de plusieurs structures hospitalières.

Il s'agit de toute personne répondant aux critères d'inclusion et se présentant durant la période d'étude au niveau de :

- ✓ Service d'oncologie médicale HOPITAL CENTRAL DE L'ARMEE :

C'est un hôpital militaire et universitaire algérien situé à Alger dont le service d'oncologie avec ces unités d'hospitalisation et hôpital de jour prend en charge les cancéreux ouvre droit aux soins de tout le territoire national mais essentiellement ceux de centre de pays.

- ✓ L'Hôpital militaire régional universitaire de Constantine :

Avec un cadre de travail multidisciplinaire qui répond aux exigences de l'exercice de l'oncologie prend en charge les malades cancéreux ayants droit de l'Est de pays et le Sud-Est essentiellement.

- ✓ Service d'oncologie médicale EPH Didouche Mourad Constantine.

Est un établissement hospitalier d'une capacité d'accueil de 240 lits dont le service d'oncologie avec ces unités d'hospitalisation et hôpital de jour assure la prise en charge des malade cancéreux de la région Est de pays .

- ✓ Service d'oncologie médicale de L'Hôpital militaire régional universitaire d'Oran :

Dont les moyens personnels et matériels sont comparables à ceux de l'HMRUC, s'occupe du malade cancéreux ayant droit de l'Ouest de pays et de Sud-Ouest.

F- Déroulement de l'étude

C'est une étude multicentrique qui a été déroulée pendant 02ans sous la direction du Pr SADOUKI MOHAMED, chef de service d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Central de l'Armée,

Dans chaque centre il y a un oncologue investigateur qui assure le recrutement le plus exhaustif possible des nouveaux cas de CBNF, interroge le malade, remplir le questionnaire, et recueille les données des dossiers, et assure le suivi des malades durant la période de l'étude.

G-Collaboration scientifique

On ne saurait prétendre réaliser ce projet sans la collaboration de nos confrères épidémiologistes, pneumologues, radiologues et anatomopathologistes de L'HMRUC ainsi que de nos confrères oncologues des centres suscités.

La recherche de mutation (EGFR) est réalisée en collaboration avec les laboratoires Astra-Zeneca dans le cadre de programme de testing moléculaire (project ASTRAGEN)

H- Recueil des données

Les données sont recueillies à l'aide d'un questionnaire conçu pour chaque patient comporte

QUESTIONNAIRE DES PATIENTS

- Données démographiques : nom, prénom, sexe, âge.
- La date de diagnostic du cancer bronchique.
- Poids, taille pour le calcul de l'index de masse corporelle.
- L'état clinique (PS) est évalué par le score OMS.
- L'exposition professionnelle : les patients ont été interrogés sur leur histoire professionnelle; toutes les professions de plus de 6 mois ont été enregistrées ; des questions plus spécifiques sur les expositions à l'amiante, ont été posées.
Seuls les patients avec une exposition documentée à un cancérigène bronchique ont été considérés comme exposés.
- Tabagisme passif : Les patients qui ont fumé moins de 100 cigarettes durant leur vie ont été considérés comme des non-fumeurs ; l'exposition au tabagisme passif a été aussi quantifiée chez les non-fumeurs et classée en non-exposés, exposés au domicile ou au travail ou les deux ; reportée d'une façon séparée.
L'exposition domestique concerne les époux, les parents et les autres cohabitant depuis l'enfance évaluée en nombre de fumeur et durée d'exposition.
- Antécédents personnels (cancers ; maladies respiratoires et autres comorbidités).
- Antécédents familiaux : essentiellement de cancer bronchique chez les parents de premiers degré (père, mère ; frères et enfants)
- Facteurs hormonaux (femmes) : âge aux premières règles, âge à la ménopause.
Nombre de grossesses et d'enfants biologiques (parités, gestations).
Antécédents de stimulation ovarienne.
Contraception orale d'une durée cumulative qui dépasse les 03mois.
Traitement hormonal substitutif de la ménopause (durée).
- Exposition environnementale : à partir des lieux d'habitation déclarés (urbain ou rural).
L'exposition aux fumées issues de la combustion des combustibles solides (bois, charbon, déchets,...) utilisés pour le chauffage et la cuisine.
L'exposition à la fumée de cuisson (vapeur d'huile de cuisine) est calculée selon la durée d'exposition (en année) et la fréquence d'utilisation (plat/année).

LA FICHE DE RECUEIL DE DONNÉES

- La classification histologique selon la classification 2015 de l'OMS de cancer bronchique.
- le profil immuno-histochimique et moléculaire.
- Le stade de la maladie selon la classification TNM 8^{ème} Edition.
- Les traitements mis en œuvre : systémique, chirurgie et radiothérapie.
- La réponse aux traitements selon les critères RECIST, et la durée de réponse.

- La survie globale : le temps de survie globale a été calculé de la date de diagnostic histologique jusqu'à la date du décès, ou à la date des dernières nouvelles, pour les patients encore vivants.

Un consentement éclairé pour tous les patients adhérents à l'étude.

2- L'analyse statistique

L'exploitation des données et l'analyse statistique ont été réalisées par les logiciels informatiques :

Epi-Info 7, Microsoft Excel 2010.

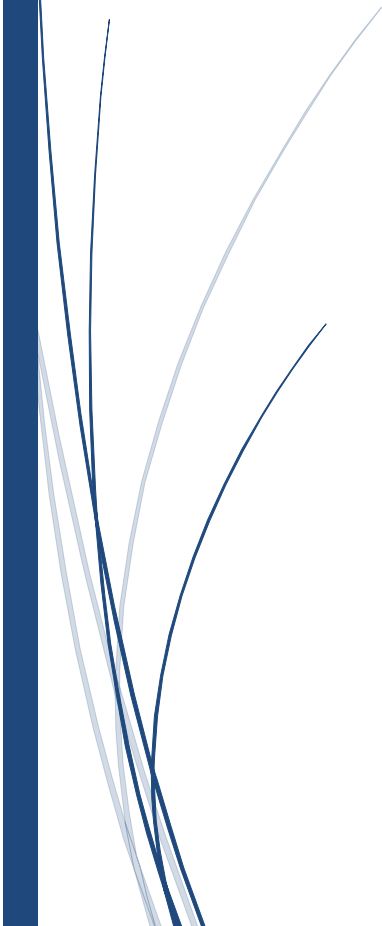
Les résultats sont représentés sous forme de tableaux et de graphes.

Les tests statistiques appliqués sont: calcul des fréquences, la moyenne (m), l'écart type (δ), le test de khi-2, le test de khi-2 corrigé de Yates, et le test de Fischer, le test de l'écart réduit, ANOVA, la régression linéaire, la régression logistique, l'analyse de survie par la méthode du Kaplan Meyer.

Avec un risque d'erreur alpha égal cinq pour cent (5%).



II- RESULTATS



I - Caractéristiques de la population d'étude

Depuis le premier Juin 2017 jusqu'au trente et un Mai 2019 ; nous avons inclus 68 patients atteints du cancer bronchique.

1- Répartition selon le sexe

Notre population à une prédominance féminine avec une sex-ratio de 0,13 (88% femme)

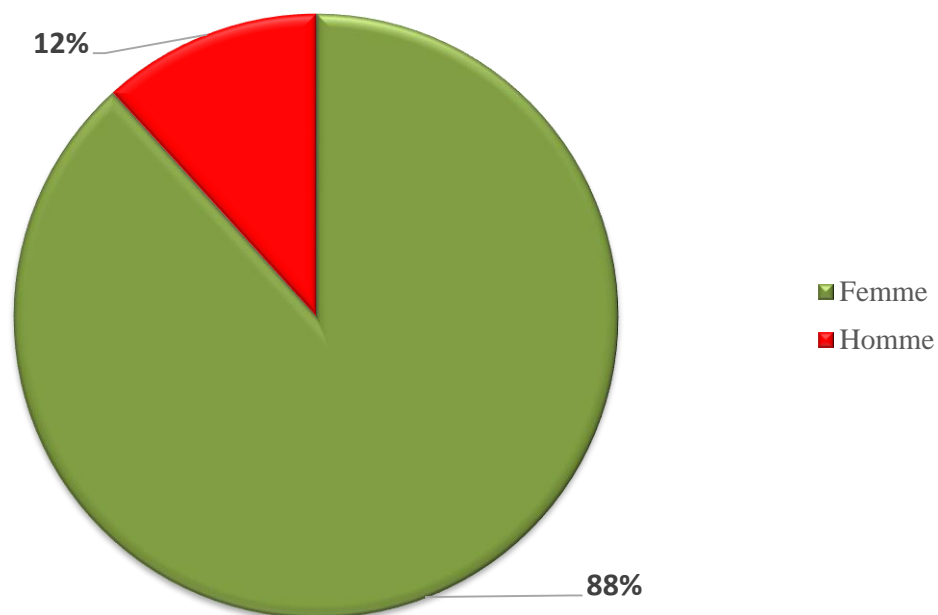


Figure 4 : Répartition selon le sexe

2- Répartition selon l'âge

La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude est de 59,8 ans, avec un écart-type de 13.5 ans (min 26, max 88 ans).

Les hommes ont une moyenne d'âge de 49.1 ans.

Les femmes ont une moyenne d'âge de 61,2 ans.

Le Pic de fréquence survient entre 60 et 70 ans avec une fréquence de 35 % : plus de la moitié des cas 56% ont plus de 60 ans.

Tableau.04 : Répartition selon l'âge

	Effectif n(%)	Moyenne d'âge	MIN	MAX	ET	P
Homme	08(12)	49,1	26	72	18	0.04
Femme	60(88)	61,2	32	88	11	

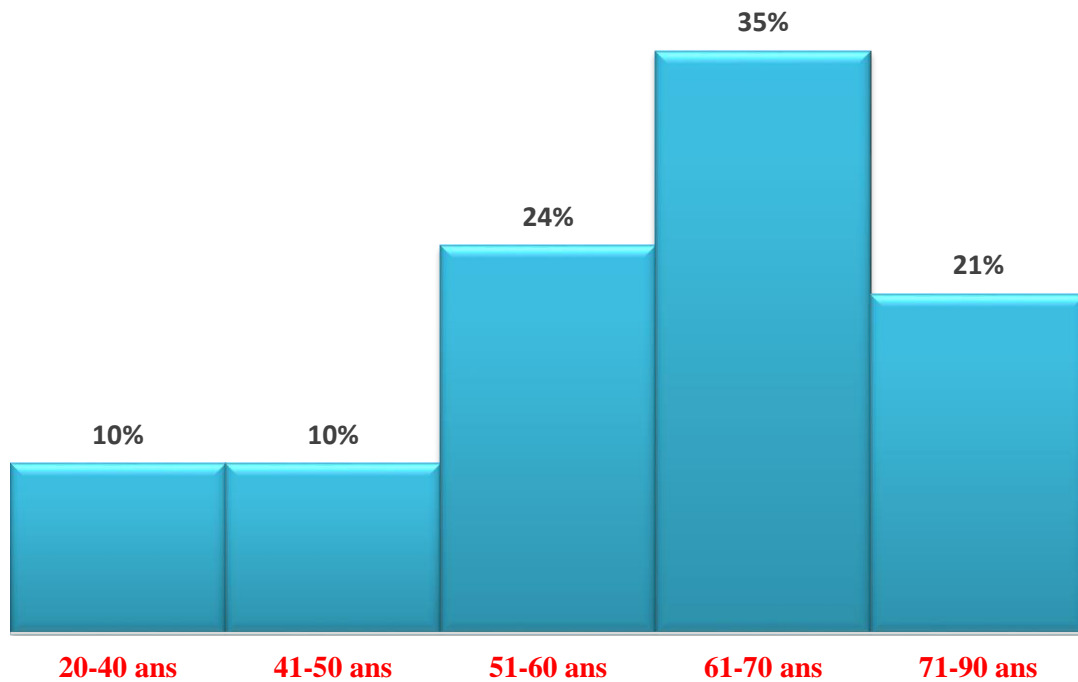


Figure 5: Répartition selon les tranches d'âge

3- Répartition selon l'origine géographique

La répartition des patients inclus dans notre étude selon leur origine géographique montre que 62 % des malades vivaient en milieu urbain.

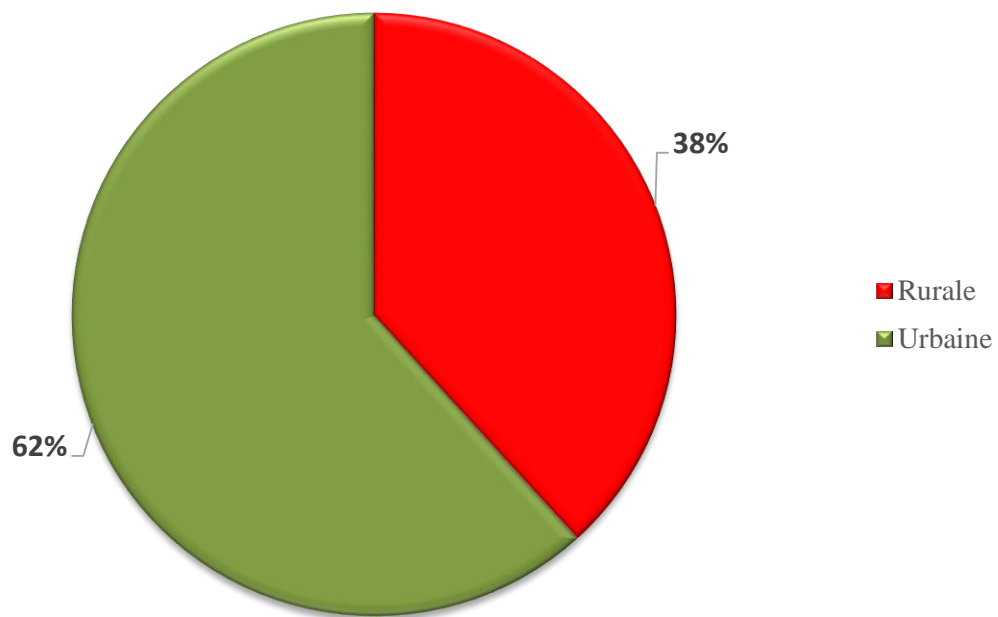


Figure 6: Répartition selon l'origine géographique

4- Répartition selon la structure hospitalière de recrutement

Notre série est multicentrique avec un recrutement majeur au niveau de service d'oncologie médicale de l'HCA avec un taux de 34 % ; suivi par l'EPH Didouche Mourad avec un taux de 26 % et les services d'oncologie de l'HMRUC et L'HMRUO avec un taux de 25 % et 15 % respectivement.

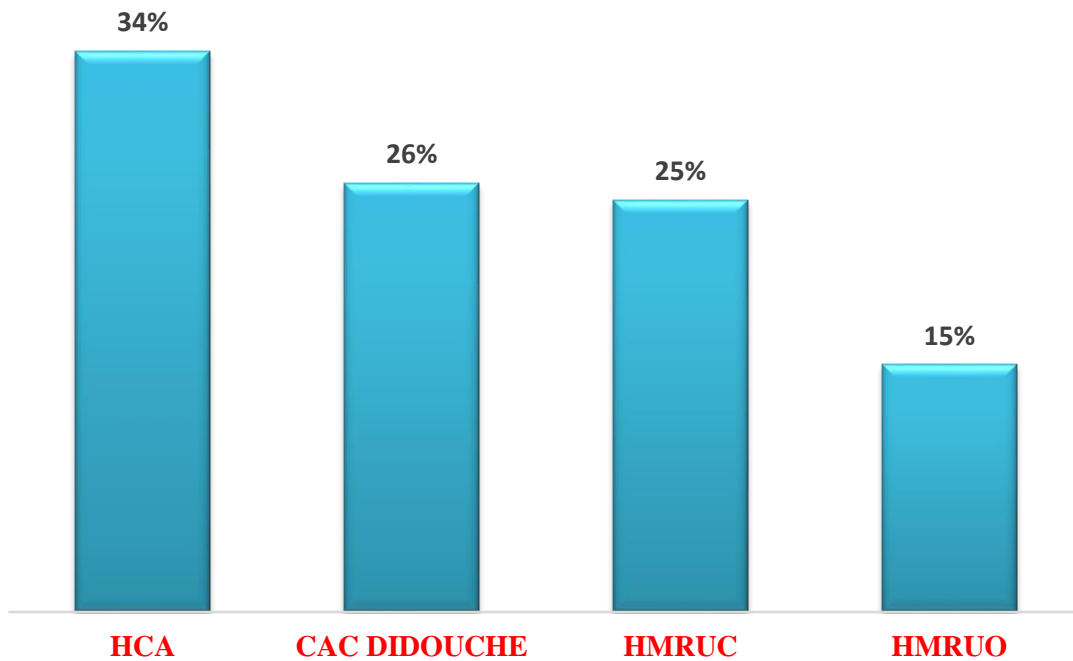


Figure 7: Répartition selon la structure hospitalière de recrutement

5- Répartition selon le statut matrimonial

Nous avons trouvé que soixante-deux patients sont mariés (91 %), une patiente célibataire (2 %) et cinq (7 %) sont veuves.

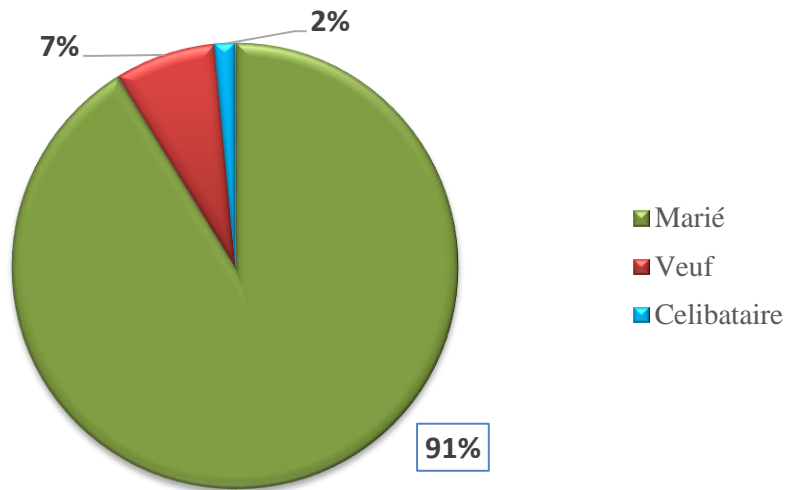


Figure 8: Répartition selon le statut matrimonial

6- Répartition selon le statut de performance (PS)

L'état général de tous les patients inclus dans l'étude est évalué à leur inclusion selon l'échelle de performance de l'OMS : Performance Status (PS) dont les résultats sont les suivants :

OMS 0 : 20 patients soit 28 %.

OMS 1 : 40 patients soit 59 %.

OMS 2 : 08 patients soit 13 %.

Une grande majorité des patients présente un état général conservé au moment du diagnostic.

En effet, 87 % des patients sont évalués avec un score de 0 ou 1 selon l'échelle OMS.

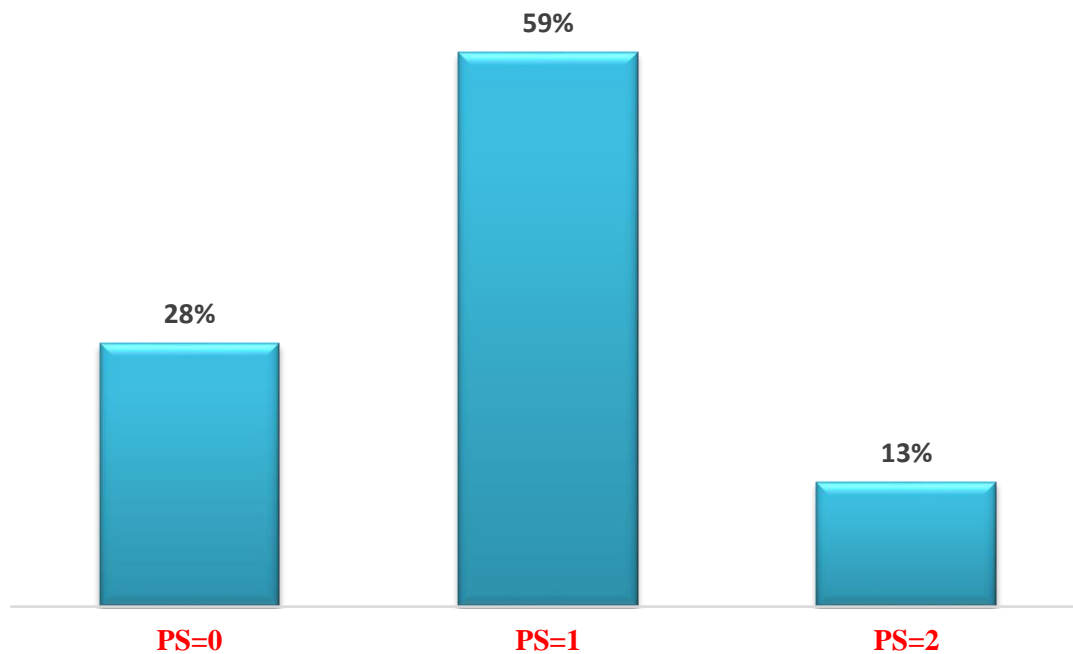


Figure 9: Répartition selon le statut de performance (PS)

7- Répartition selon l'IMC

Nos patients ont un indice de masse corporelle normale dans 62 % des cas.

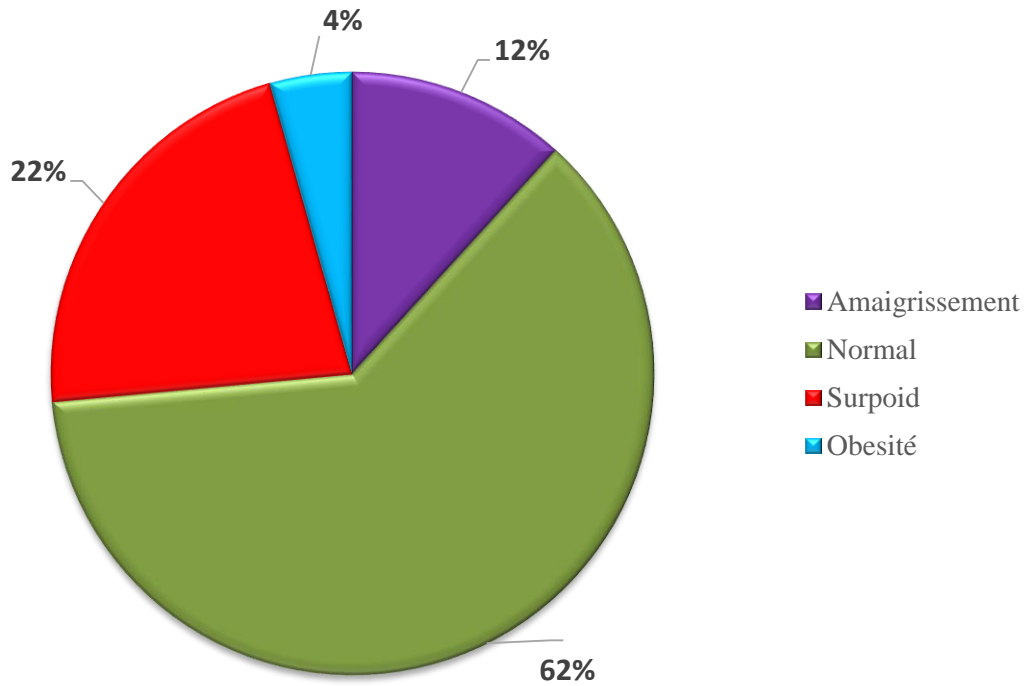


Figure 10: Répartition selon l'IMC

II- Caractéristiques de la tumeur primitive

1- Localisation de la tumeur primitive

Dans cette série d'étude, on note une prédominance de l'atteinte de poumon droit avec un taux de 60 % contre 40 % pour le poumon gauche.

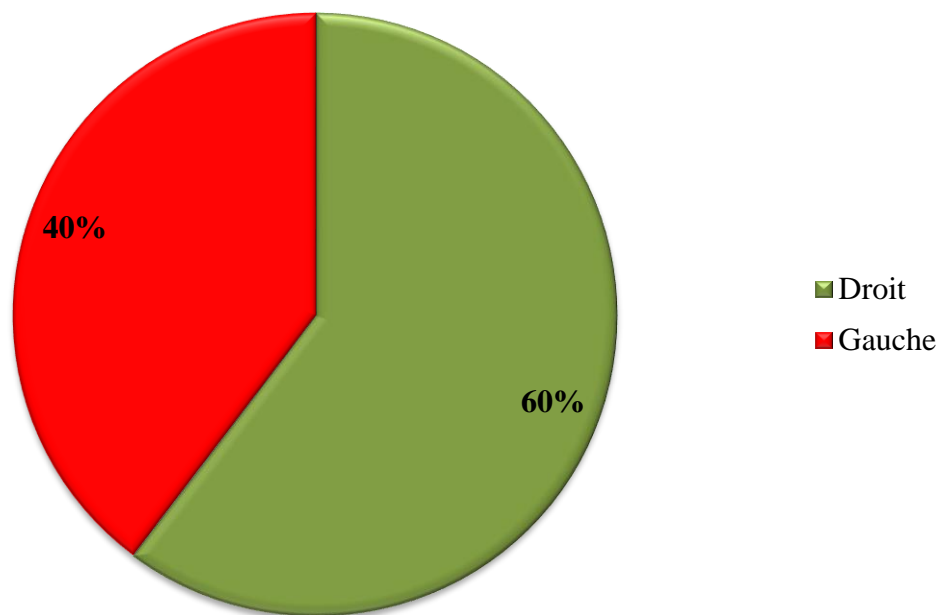


Figure 11: Répartition selon la localisation de la tumeur

2- Répartition selon la topographie de la tumeur

L'atteinte des lobes inférieures est prédominante avec un taux de 53%.

Sur les 68 patients inclus dans notre étude la localisation inférieure est la plus fréquent dans 63 % des cas.

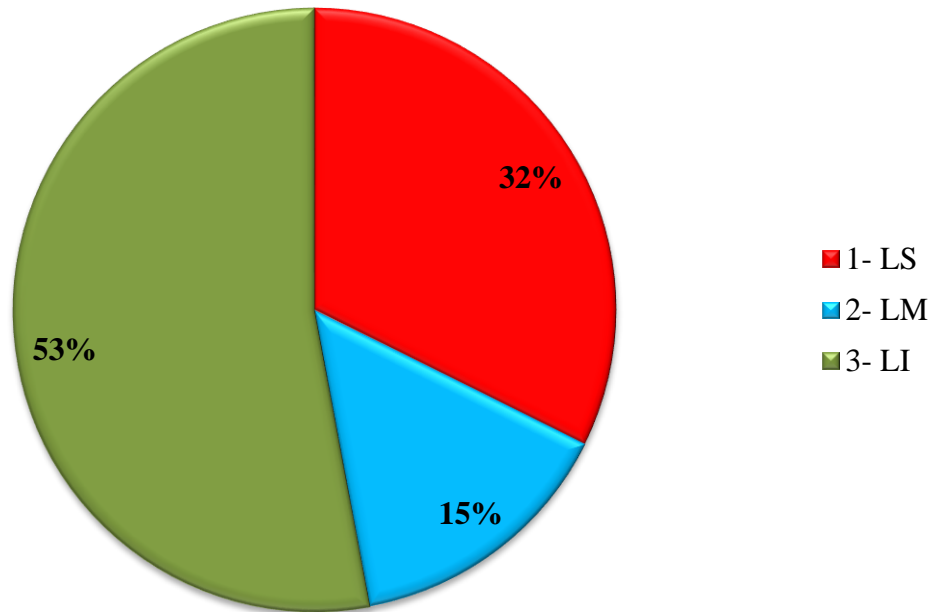


Figure 12: Répartition selon la topographie de la tumeur

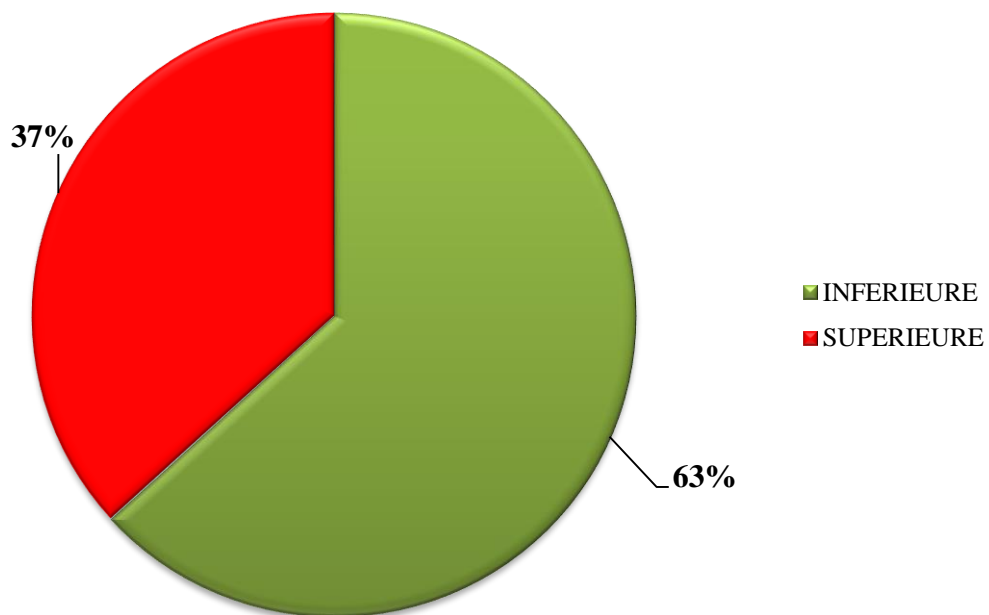


Figure 13: Répartition selon le siège de la tumeur

III- Répartition selon le délai de prise en charge

Le délai de prise en charge recherché dans cette étude est le délai entre le diagnostic histo pathologique et le début du traitement.

Le délai moyen entre le diagnostic histologique et le premier traitement a été de 2,6 semaines, avec des extrêmes de 01 et 10 semaines.

Dans 76 % des cas le délai a été inférieur à 03 semaines.

De plus le délai semblait d'autant plus court que le stade du cancer était avancé (délai moyen de 2,4 semaines pour les stades IV et de 4,9 semaines pour les stades I), cette différence était statistiquement significative ($p < 0,05$).

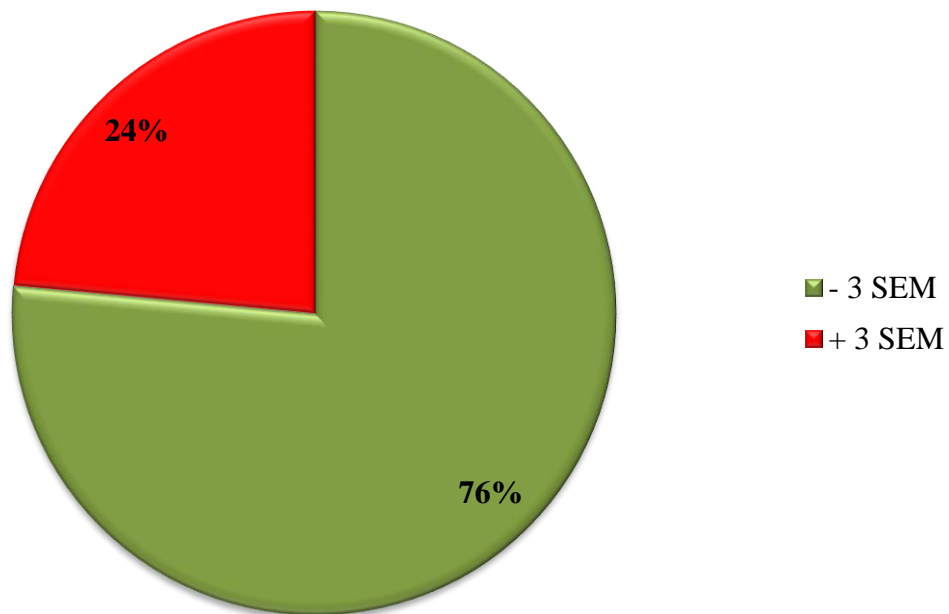


Figure 14: Répartition selon le délai de PEC

VI- Les facteurs de risque

1- Tabagisme passif

Dans notre série, 77 % de la population de la cohorte a été exposée de manière significative au tabagisme passif domestique.

Cette exposition est nettement plus fréquente chez les femmes avec une différence très significative $P < 0,01$.

Les hommes sont exposés surtout au tabagisme professionnel et d'une façon intense (05 hommes sur 08 de la cohorte sont exposés avec un nombre de fumeurs supérieur à deux).

On notera également une durée d'exposition moyenne assez longue (20 ans).

Les femmes sont le plus souvent exposées au tabagisme de l'époux.

Tableau 3: Répartition selon l'exposition au tabagisme passif

		Homme n(%)	Femme n(%)	P
Tabagisme passif domestique	Exposé	3(38)	51 (85)	0,01
	Non exposé	5 (62)	09 (15)	
	Durée >20 ans	2 (67)	37 (74)	NS
	Durée <20 ans	1 (33)	13 (26)	NS
Tabagisme passif professionnel	Exposé	5 (68)	5 (8)	0,001
	Non exposé	3 (32)	55 (92)	
	Durée > 20ans	3 (67)	4 (75)	NS
	Durée < 20ans	2 (33)	1 (25)	NS

2- Pollutions domestiques

A- Biocombustible

Dans notre série l'exposition aux fumées de combustibles solides tel que le bois, le charbon, charbon de bois, l'herbe, la paille, les résidus solides de récoltes et les excréments animaux utilisés pour le chauffage ou la cuisine est présente dans 43 % des cas pour le chauffage et 36 % des cas pour la cuisine.

Cette exposition est nettement plus fréquente chez les femmes.

Avec une durée moyenne d'exposition de 15ans.

B- Huile de cuisson

Dans notre série l'exposition aux huiles de cuisson est exclusivement chez les femmes avec un taux de 88 % des cas (toutes les femmes), avec une fréquence moyenne d'une utilisation au moins une fois par semaine.

La durée moyenne est de 10 ans

Tableau 4: Répartition selon l'exposition aux pollutions domestique

	Homme		Femme		tous		P
	n	(%)	n	(%)	N	%	
	Biocombustible pour chauffage						
Exposé	01	12	28	47	29	43	NS
Non exposé	07	88	32	53	39	57	
Durée>10 ans	01	100	24	85	25	37	NS
Durée<10 ans	00	00	04	15	04	6	
	Biocombustible pour cuisson						
Exposé	0	0	22	37	22	32	0,03
Non exposé	08	100	38	63	46	68	
Durée>10 ans	0	0	15	68	15	22	NS
Durée<10 ans	0	0	07	32	07	10	
	Huile de cuisson						
Exposé	0	0	58	97	58	85	0,00006
Non exposé	08	0	02	03	10	15	
Durée>10 ans	0	0	34	59	34	50	NS
Durée<10 ans	0	0	24	41	24	35	

3- Pollution atmosphérique

Dans notre série la moitié de nos patient 62 % sont exposés de façon durable aux polluants atmosphériques essentiellement aux gaz d'échappement des voitures en relation avec leur habitat urbain en contact du trafic routier, dont 16% sont exposés aux polluants industriels (cimenterie, carrière).

4- Antécédents

A- Antécédents personnels

a- Antécédents personnels de cancers

Dans notre série 13 % des patients ont été déjà suivis pour un autre cancer : cancer de la thyroïde 03 cas ; cavum 02 cas ; 02 patientes pour un cancer de col de l'utérus et 02 patientes pour un cancer de sein

Tous nos patients sont en rémission complète de leur cancer.

b- Antécédents des maladies respiratoires

- tuberculose pulmonaire

Dans notre série on trouve un antécédent de TBC dans 10 % des cas

- Asthme

Dans notre série 24 % de nos patients sont suivis et traités pour l'asthme.

c- Autres antécédents médicaux

- HTA

Dans notre série la maladie hypertensive est présente dans 31 % des cas.

- Diabète

Un taux de diabète type II est trouvé dans 35 % des cas.

B- Antécédents familiaux de cancer

a- Antécédents familiaux de cancer bronchique

Dans notre série, on note un taux de 25 % des antécédents de cancer bronchique chez un parent de premier degré.

b- Antécédents familiaux d'autres cancers

Sur l'ensemble des patients, dix-huit patient soit (26 %) avaient des parents cancéreux au 1^{er} degré (cancer du sein, cancer du côlon, cancer de l'ovaire, cancer de l'estomac et du col de l'utérus).

Tableau 5 : Répartition selon les antécédents

	Homme		Femme		tous	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Atcd personnel de cancer	01	12	08	13	09	13
Tuberculose pulmonaire	00	00	07	12	07	10
asthme	02	25	14	23	16	23
Atcd familiaux de CBP	03	37	14	23	17	25
Atcd familiaux d'autres cancers	02	25	16	26	18	26

5- Facteurs productifs féminin

A- L'âge aux premières règles

L'âge moyen aux premières règles était de 12 ans.

Dans 70 % des cas la ménarche a été précoce (<12 ans).

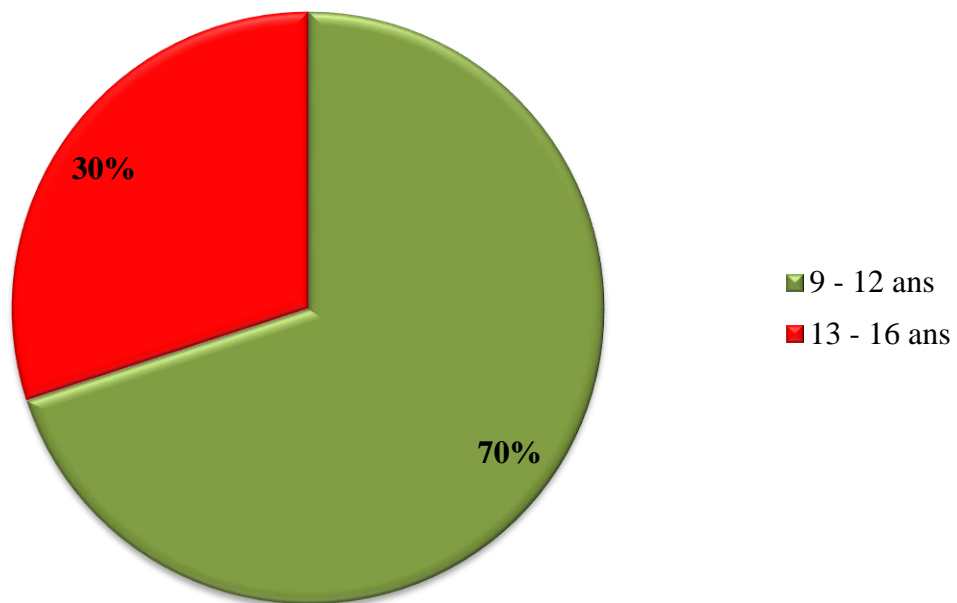


Figure 15: Répartition selon l'âge aux premières règles

B- Répartition selon le statut ménopausique

La majorité de nos patientes sont ménopausées (76 %), avec un âge à la ménopause au-delà de 50 ans dans 62% des cas

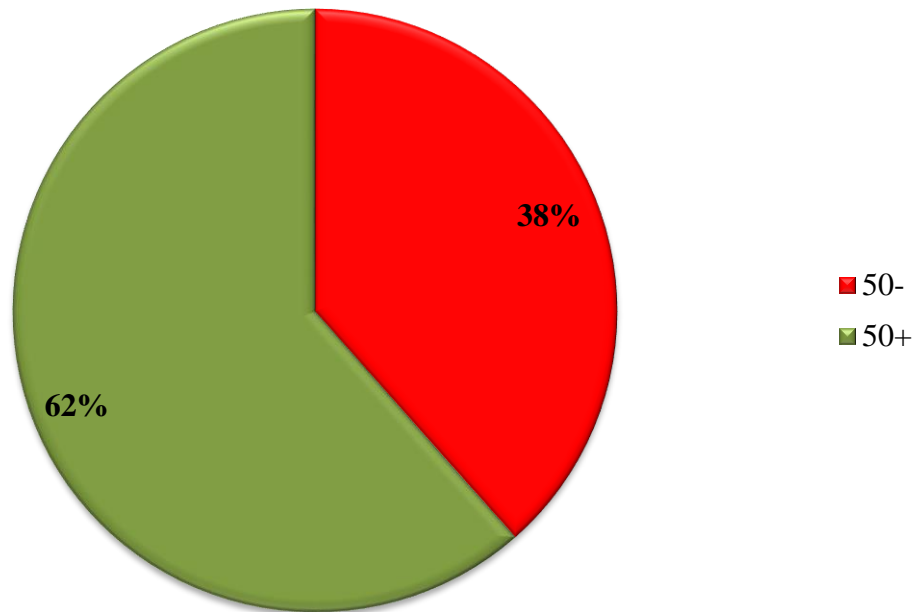


Figure 16: Répartition selon le statut ménopausique

C- Répartition selon la parité

Dans notre série, la majorité de nos patientes était des multipares soit 55 % des cas.

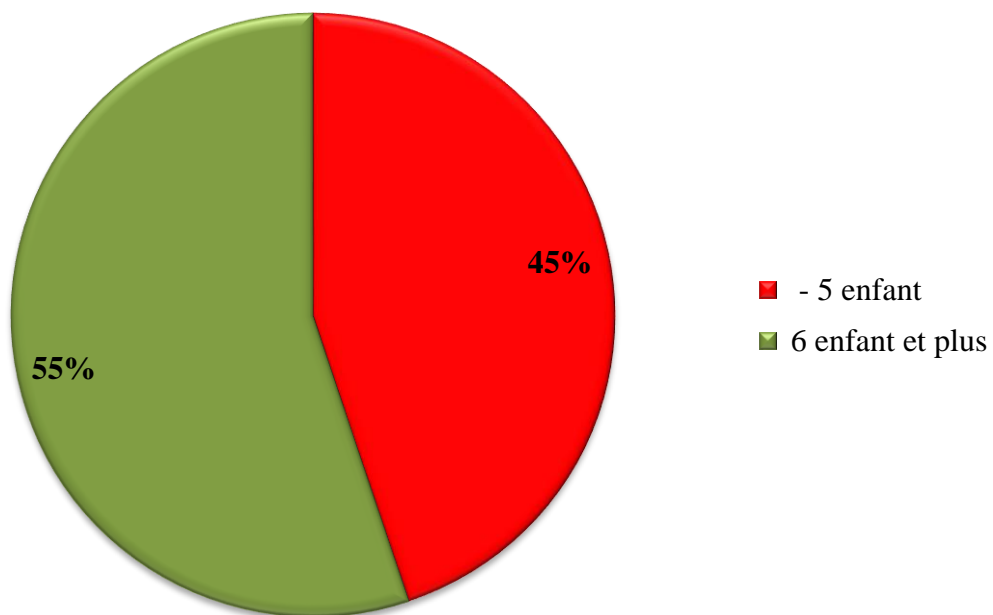


Figure 17: Répartition selon la parité

D- La contraception

Dans notre série 57 % des patientes ont déjà pris une contraception œstro progestative continue ou discontinuée.

Avec une durée moyenne de 05ans.

Tableau 6 : Répartition selon les facteurs productifs féminins

		Effectif n	Pourcentage (%)
Âge aux 1 ^{ère} règles	≤12 ans	42	70
	> 12 ans	18	30
Durée de vie reproductive	≤ 35 ans et moins	18	30
	> 35 ans	42	70
Nombre des grossesses	< 05	26	45
	≥ 05 enfants	32	55
Ménopause	<50	20	38
	≥ 50	32	62
Contraception		34	50

V- Données cliniques

1- Symptômes révélateurs

Dans notre série, les symptômes révélateurs les plus fréquemment cités sont : la toux retrouvées chez 43% de nos patients, la douleur thoracique et la dyspnée chez 25 % et l'hémoptysie chez 12 % des cas, dans 10 % des cas la découverte a été faite au cours d'un examen de contrôle ou révélé par une localisation secondaire symptomatique.

Tableau 7: Répartition selon les symptômes révélateurs

Symptôme	Effectif n	Pourcentage (%)
Toux	29	43
Douleur	18	25
Dyspnée	15	22
Hémoptysie	08	12
Autres	10	15

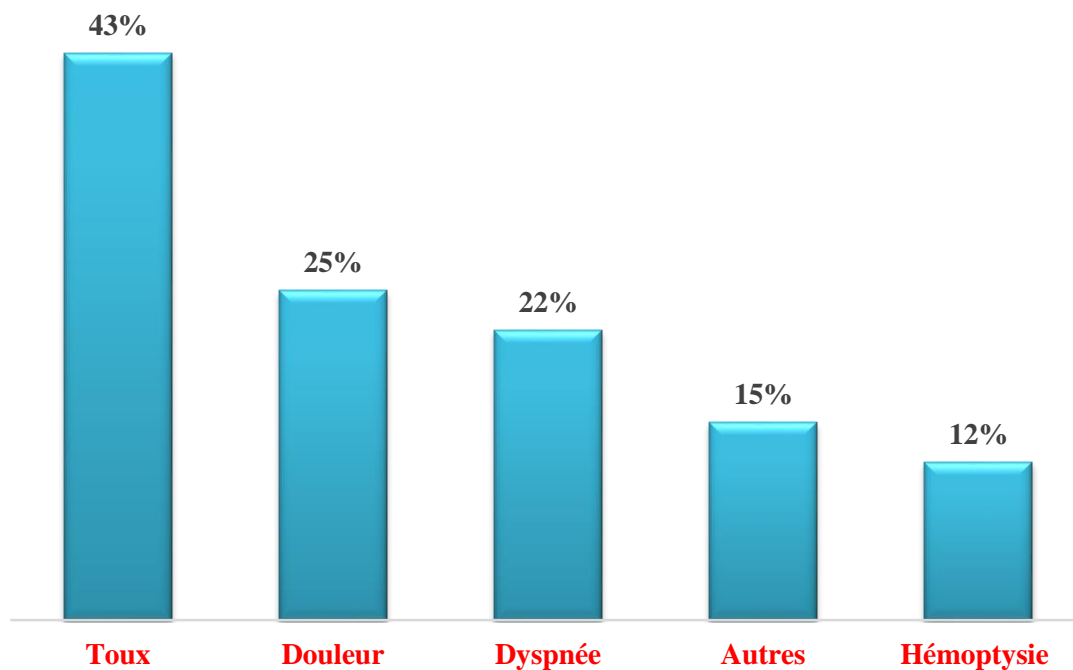


Figure 18: Répartition selon les symptômes révélateurs

L'épanchement pleural

Un syndrome d'épanchement liquidien est retrouvé chez 15 patients soit 22 % des cas.

2- Tomodensitométrie thoracique

L'examen tomodensitométrique était réalisé chez tous les patients.

Il avait objectivé une localisation pulmonaire droite dans 60 % des cas et une localisation pulmonaire gauche chez 39 % des cas.

L'examen scannographique a objectivé une opacité intra parenchymateuse chez 64 patients (Soit 94 % des cas).

La TDM thoracique a permis de faire le staging T et N de la maladie avec une prédominance de T4 avec un taux de 40% et une prédominance de N2 avec un taux de 56%.

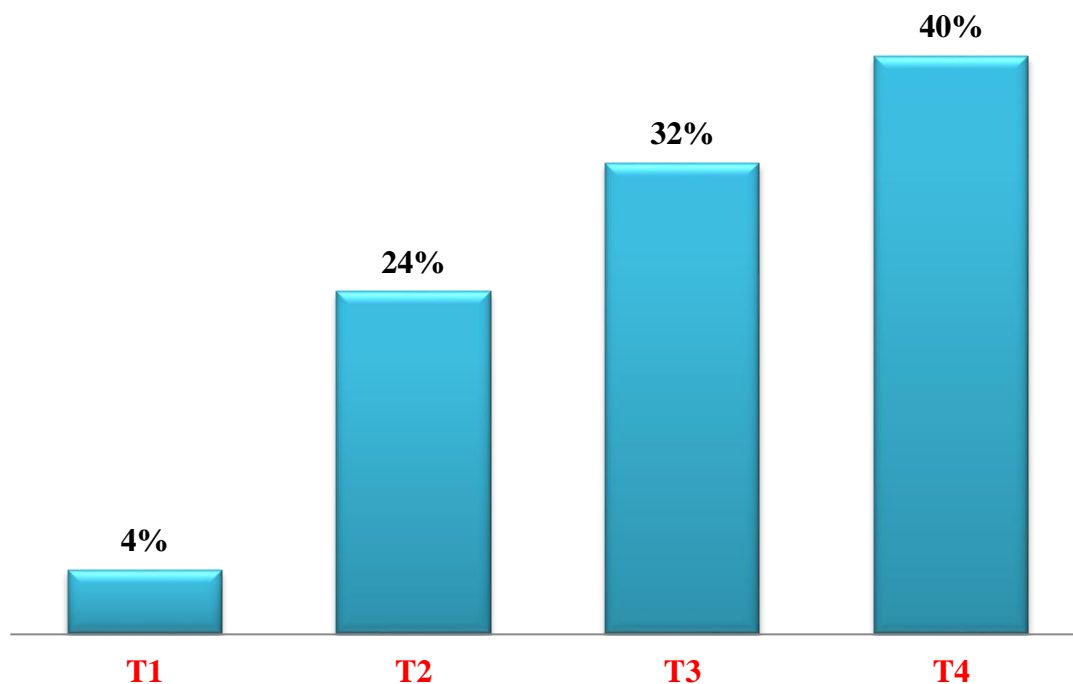


Figure 19: Répartition selon La classification TNM (T)

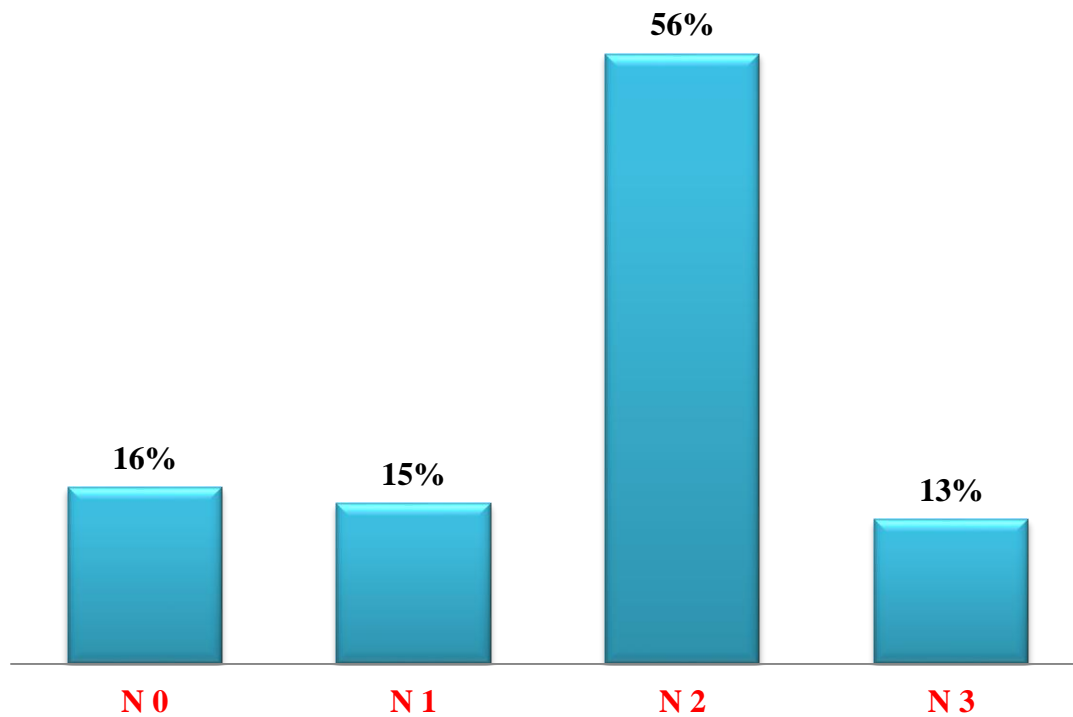


Figure 20: Répartition selon La classification TNM (N)

3- Les moyens de confirmation diagnostique

A- Endoscopie bronchique

La fibroscopie bronchique était réalisée chez 22 patientes (soit 32 % des cas), elle avait permis de réaliser des biopsies bronchiques pour confirmer le diagnostic.

B- La biopsie Transthoracique scannoguidée

Cette méthode diagnostique avait permis de confirmer le diagnostic chez 34 patients de notre série (soit 50 % des cas).

C- Biopsie des métastases

a- La biopsie pleurale

Dans notre série, la biopsie pleurale avait permis d'établir le diagnostic chez 03 patients.

b- La biopsie d'un site métastatique

Dans notre série, cette méthode diagnostique consistait à : une biopsie ganglionnaire (04 cas), une biopsie hépatique (01 cas), et une biopsie d'une masse pariétale chez un patient

c- Chirurgie exploratrice:

Une thoracotomie exploratrice à visée diagnostique était réalisée chez 03 patients.

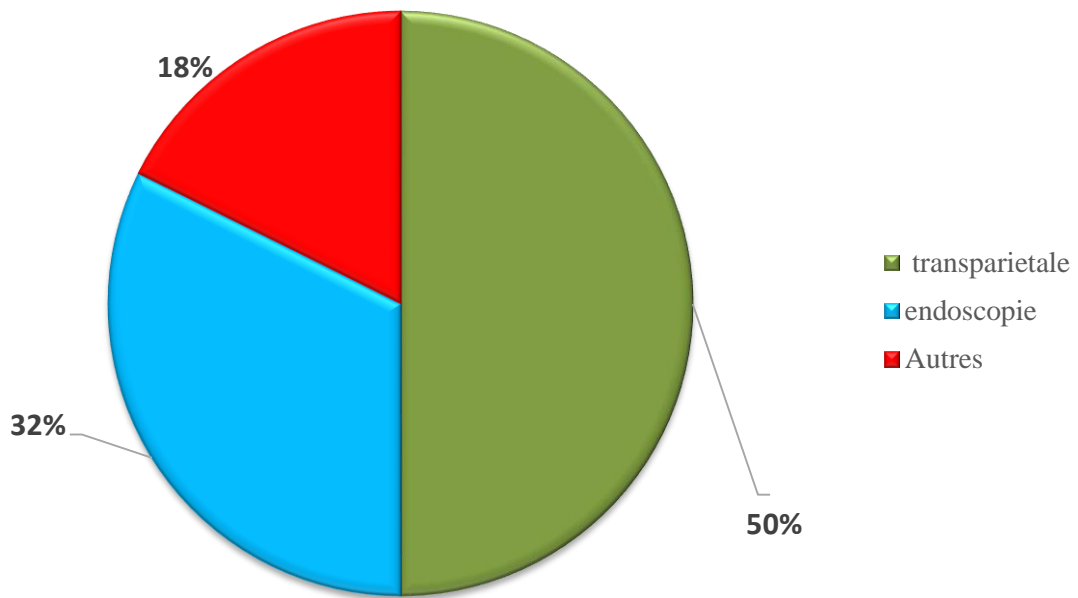


Figure 21 : Répartition selon les moyens de confirmation histologique

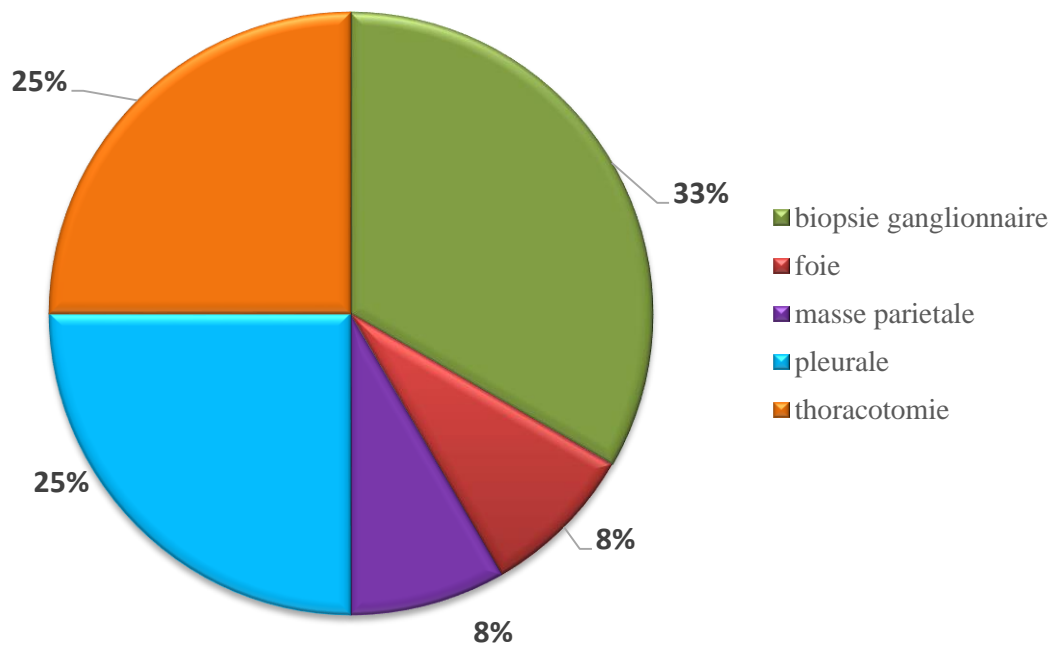


Figure 22: Répartition selon les biopsies des métastases

VI- Étude anatomopathologique

1- Le type histologique

Parmi les 68 cas de notre série, l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué chez 51 patient soit 75 % des cas, suivi du carcinome épidermoïde chez 08 patients soit

12 % des cas, puis du carcinome à petites cellules dans 7 % des cas.

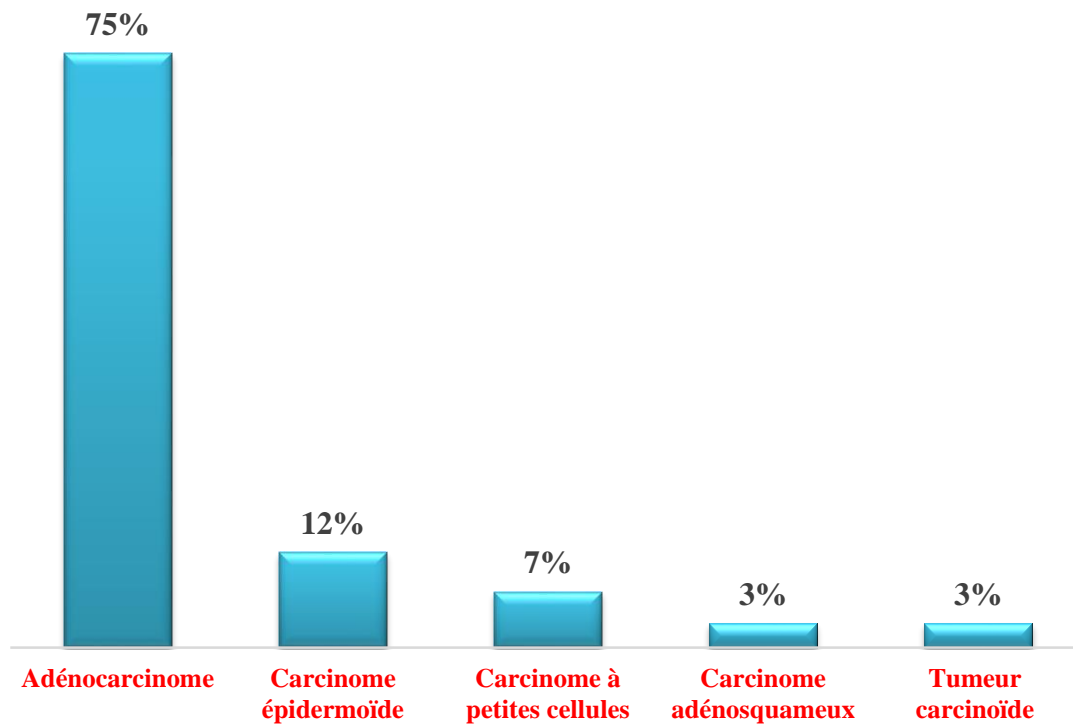


Figure 23: Répartition selon le type histologique

2- Statut d'immunohistochimie

Dans notre étude le statut TTF1 par IHC est recherché chez 57 patients, il est positif dans 69 % des cas.

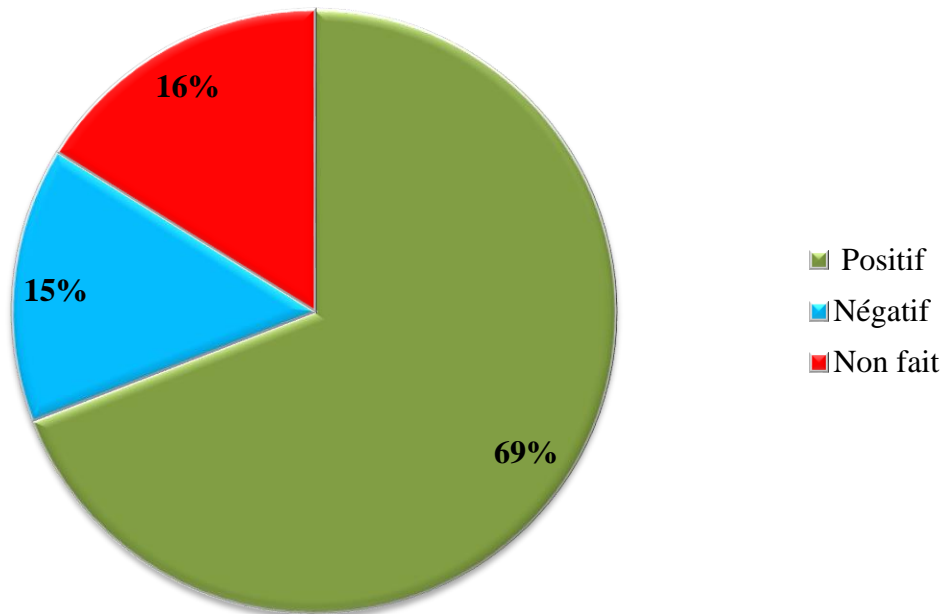


Figure 24: Répartition selon le statut TTF1

La CK7 est positive dans 64% des cas.

La CK20 est négative dans 66 % des cas.

Ces marqueurs sont recherchés surtout dans l'adénocarcinome.

La P63 est positive dans 06 cas : 04 cancers épidermoïdes et 02 adénocarcinomes et négative dans 02 autres cas d'adénocarcinomes.

La Ck5/6 est négative dans 02 cas d'adénocarcinomes.

La Chromogranine est positive dans 03 cas de CPC.

Les RH sont négatifs dans 02 cas d'adénocarcinomes.

La P40 est positive dans 01 cas de cancers épidermoïdes

3- La recherche de mutation EGFR

La mutation de l'EGFR est recherchée d'une façon systématique dans tous les cas de CBNPC De non-fumeur (adénocarcinome, épidermoïde et autres).

Dans notre série la recherche est faite chez 57 patients soit 82 % des cas.

Résultats de la technique de biologie moléculaire pour analyse EGFR

Au sein de notre série, la recherche n'a pas été contributive en raison de l'insuffisance en matériel tumoral dans 09 cas, soit dans 13% des cas.

L'analyse n'est pas indiquée chez 08 patients soit 12 % des cas qui présentent des cancers type CPC et tumeurs carcinoïdes.

Taux de mutations : sur les 56 échantillons où l'analyse a été réalisée, il a été détecté 16 cas de mutations du gène de l'EGFR, soit 24 % de cas et l'absence de mutation chez 31 cas soit 45% des cas

Type de mutations du gène de l'EGFR :

- a) Exon 18 : Il a été détecté 02 mutations G719X.
- b) Exon 19 : Il a été détecté 08 mutations type délétion.
- c) Exon 20 : Il n'a pas été détecté de mutations
- d) Exon 21 : Il a été détecté 06 mutations L858R.

Autres marqueurs :

Dans notre étude le réarrangement d'ALK est recherché dans 03 cas et revenu négatif (absence de translocation).

Le PDL1 est recherché chez deux patient est revenu négatif.

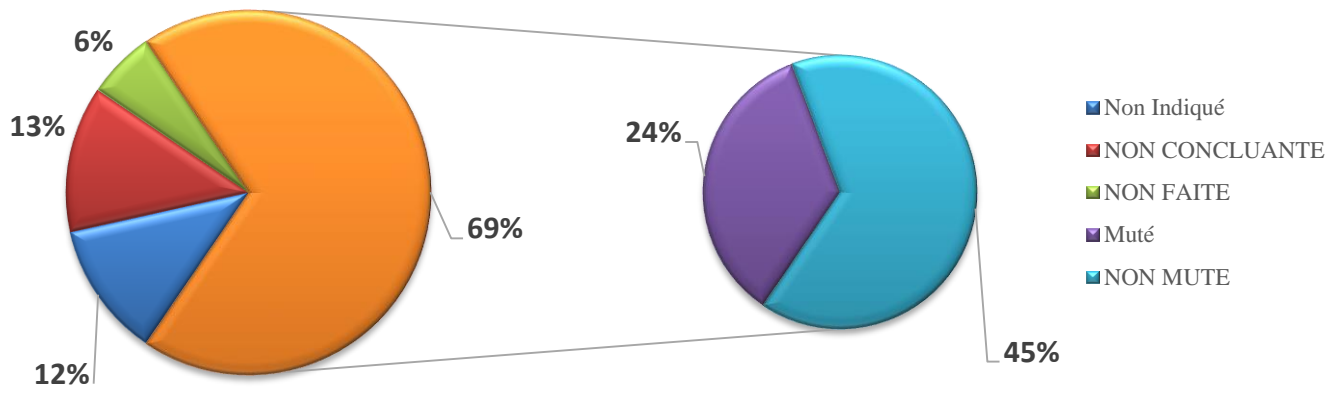


Figure 25: Répartition selon la recherche de la mutation EGFR

VII- Bilan d'extension

1- La TDM thoraco abdominale

La TDM a été réalisé chez tous les patients, il avait permis d'objectiver des opacités pulmonaires dans 94,12 %, et des métastases pulmonaires dans 23 %, l'atteinte pleurale était retrouvée dans 25 % des cas, il avait permis aussi de détecter des métastases hépatiques dans 23 % des cas et des métastases surrenaliennes dans 7 % des cas.

2- La TDM cérébrale

Le scanner cérébral était réalisé dans 63 % des cas, il avait mis en évidence des métastases cérébrales dans 13 % des cas

3- La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse était réalisée chez tous les patients, elle avait révélé des métastases osseuses dans 39 % des cas.

4- la tomographie par émission de position PET scan

Le PET scan a été réalisé pour les stades pouvant bénéficier d'un traitement locorégional, il a été réalisé dans 03 cas, et il avait permis de détecter des nouvelles localisations non objectivées au scanner initial dans 2 cas ; confirmer la nature bénigne des lésions pulmonaires dans un 3^{ème} cas et a permis ainsi de réaliser un traitement curatif (une lobectomie).

VIII- La classification TNM

1- Staging

Selon la classification TNM, le stade le plus fréquent était le stade IV chez 74 % des cas, puis le stade III chez 21 % des cas et les stades I et II chez 4 % des cas.

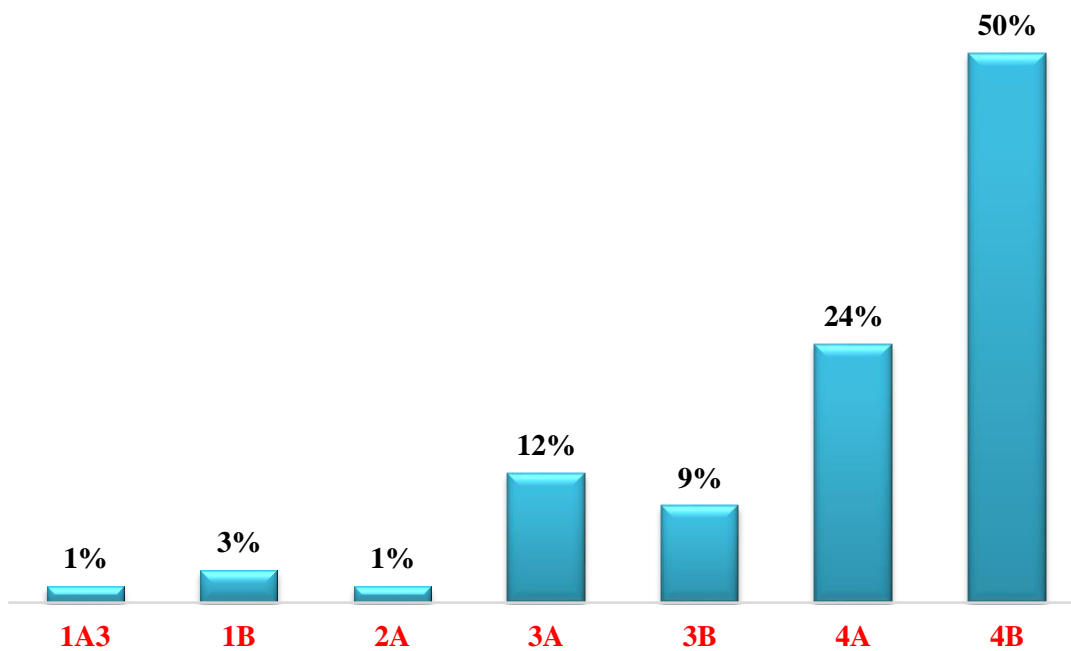


Figure 26: Répartition selon le stade de la maladie

2- Sites métastatiques

La localisation secondaire la plus fréquente est l'atteinte osseuse suivie par la plèvre

Tableau 8: Répartition selon le type des métastases

Site métastatique	Effectif n	Pourcentage %
Os	28	40
Plèvre	21	31
Foie	16	23
Poumon	15	22
Cérébrale	09	13
Surrénale	07	8

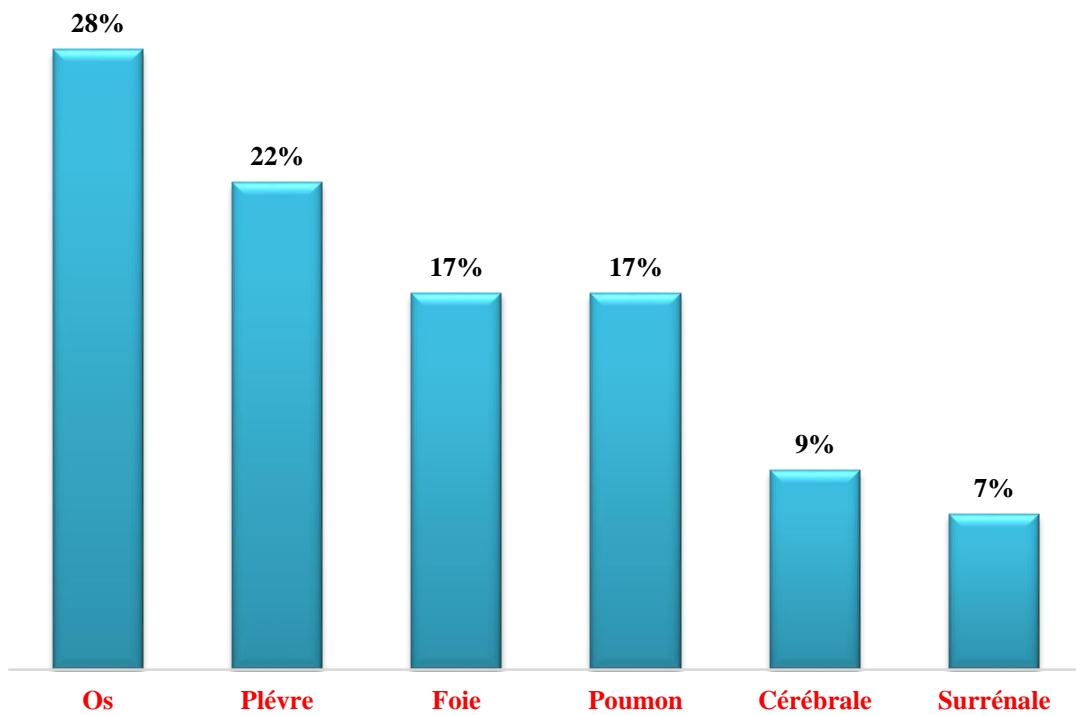


Figure 27: Répartition selon le type des métastases

La maladie oligo métastatique est présente dans 34% des cas.

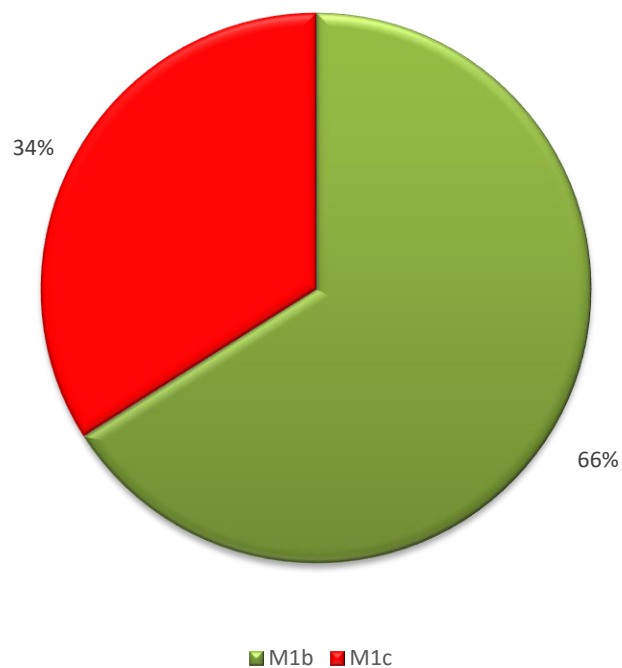


Figure 28: Répartition selon le nombre des sites métastatiques

IX- Stratégie thérapeutique

Les options thérapeutiques sont définies en fonction du type histologique, du stade de la maladie et l'état général de patient.

1- Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical a été réalisé chez 07 patients soit 10% des cas, le geste chirurgical a été à une lobectomie avec un curage ganglionnaire.

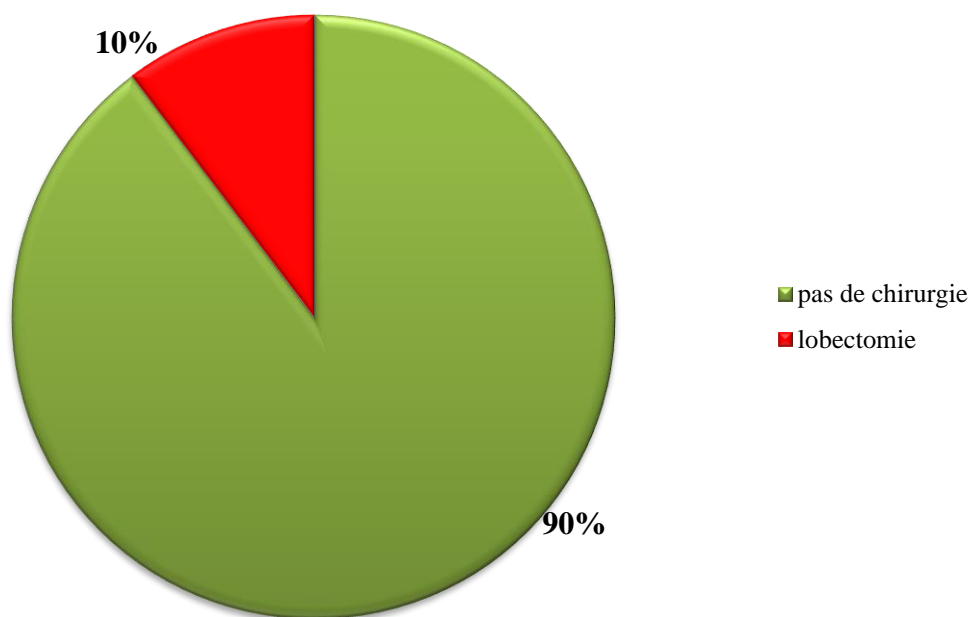


Figure 29: Répartition selon le traitement chirurgicale

2- Traitement systémique

A- Chimiothérapie

a- Chimiothérapie néo-adjuvante

Dans notre série, 17% des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante

Les régimes utilisés sont à base de sels de platine, avec une moyenne de 04 cycles.

b- Chimiothérapie adjuvante :

Une chimiothérapie adjuvante était administrée chez 4 patients soit 6 % des cas.

Les protocoles utilisés étaient à base de sels de platines.

Le cycle était répété toutes les 3 semaines chez les 04 patients

c- Chimiothérapie palliative

Une chimiothérapie palliative était administrée chez 57 patients soit 84 % des cas.

Les protocoles les plus utilisés sont le Cisplatine- Pemetrexed et le Carboplatine- Paclitaxel avec une moyenne de 5,3 cycles et un ET de 1,3.

d- La chimiothérapie de maintenance

Une chimiothérapie de maintenance a été administrée chez 13 patients soit 19 % des cas. Dont 03 patient ont bénéficié de thérapie ciblée par Gefitinib avec une moyenne de 08 cures ; et 10 patients de Pemetrexed avec une moyenne de 10 cures.

e- Chimiothérapie de 2^{ème} lignée

Dans notre série la chimiothérapie de 2^e lignée a été administrée chez 19 patients soit 28 % des cas

Le protocole le plus utilisé est le Docetaxel dans 60 % des cas

La durée moyenne de traitement est de 05cures.

f- La thérapie ciblée

Dans notre série 11 malades soit 16% des cas ont été bénéficié de la thérapie ciblée quel soit Gefitinib (05 cas) ou Bevacizumab (06) cas en traitement de 1^{ère} lignée ou en traitement de maintenance.

Tableau 9: Répartition selon les traitements systémiques

Type de traitement systémique	Effectif n	Pourcentage (%)
Chimiothérapie néo adjuvante	12	17
Chimiothérapie adjuvante	4	6
Chimiothérapie 1 ^{ère} lignée	57	84
Chimiothérapie 2 ^e lignée	19	28
Chimiothérapie 3 ^e lignée	03	4
maintenance	13	19
Thérapie ciblée	11	16

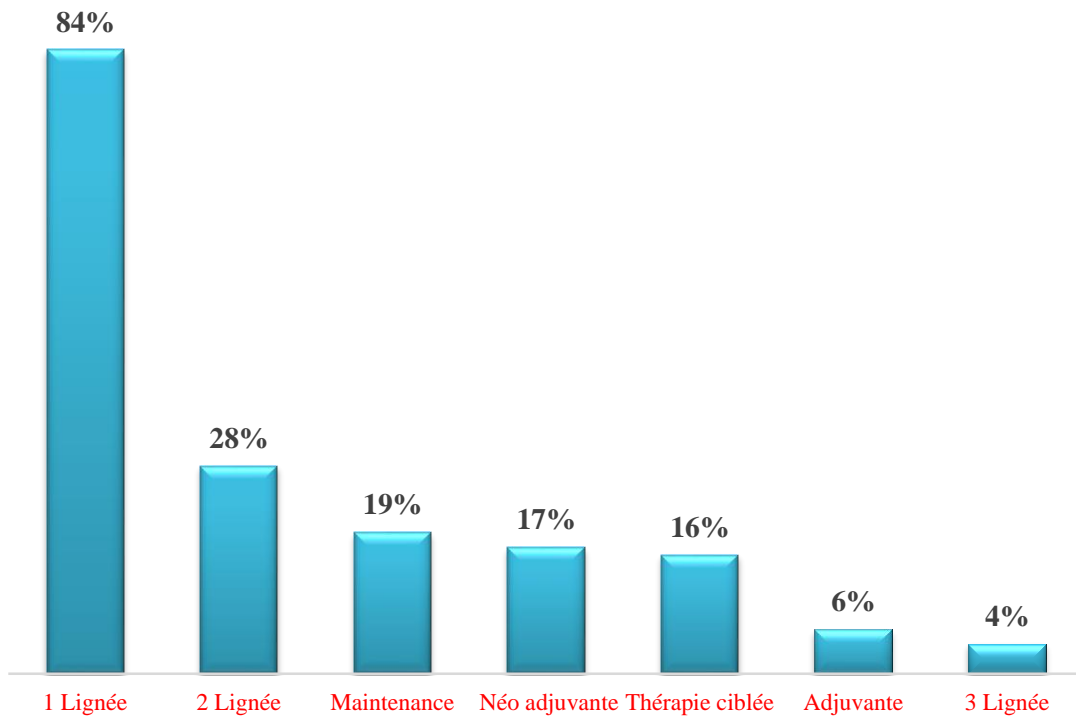


Figure 30: Répartition selon les traitements systémiques

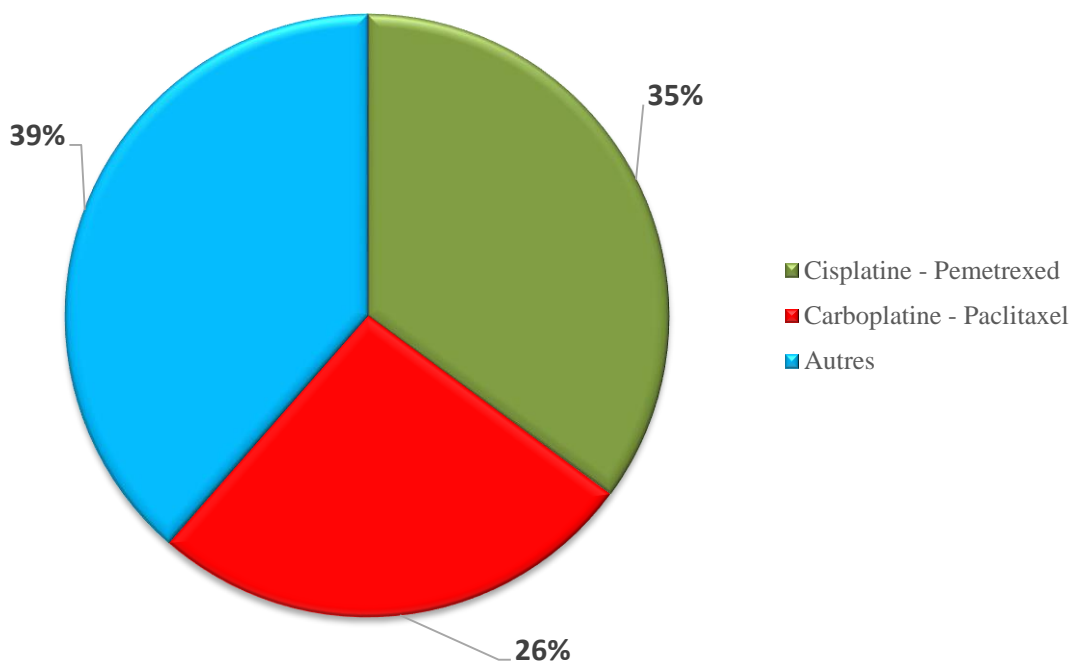


Figure 31: Les protocoles de chimiothérapie de 1^{ère} lignée

3- Radiothérapie

A- Association radio chimiothérapie concomitante

Dans notre série l'association radio chimiothérapie a été administrée chez 11 patients soit 16 % des cas qui présentent un cancer bronchique de stade III.

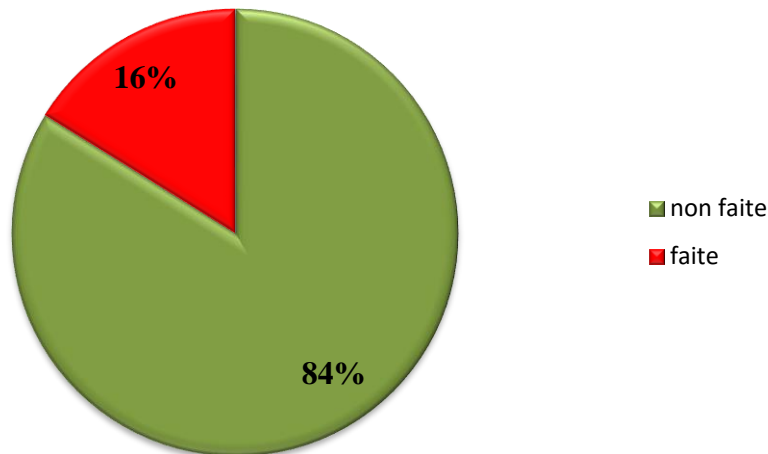


Figure 32: répartition selon RCC

B- Radiothérapie palliative :

La radiothérapie palliative a été indiquée chez 18 patients de stade IV soit 26 % des cas. L'irradiation cérébrale in toto a été administrée chez 09 patients qui présentaient des métastases cérébrales, une radiothérapie à visée décompressive ou antalgique a été indiquée chez 10 patients qui présentaient soit une compression médullaire et/ou des métastases osseuses hyperalgiques.

X- Résultats thérapeutiques

Le recul moyen de notre série a été estimé à 10 mois avec ET de 06 mois.

Évaluation de la réponse thérapeutique sur les 68 malades inclus dans l'étude,

L'évaluation a été faite après la 1^{ère} lignée thérapeutique.

Les réponses ont été évaluées selon les critères RECIST.

Le contrôle tumoral est la somme des réponses complètes, des réponses partielles et des maladies stables (CT= RC+ RP+ MS).

Dans notre étude, nous avons obtenu un contrôle tumoral chez 60 patients soit 85% des cas.

La réponse objective représente la somme des réponses partielles et des réponses complètes (RO = RC + RP).

La réponse objective a été obtenue chez 30 patients soit 44% des cas.

Tableau 10: Évaluation de la réponse thérapeutique

	Effectif n	Pourcentage (%)
Réponse Complète (RC)	7	10
Réponse Partielle (RP)	23	34
Maladie Stable (MS)	28	41
Maladie en Progression (MP)	2	3
Non évaluable	08	12
Totale	68	100

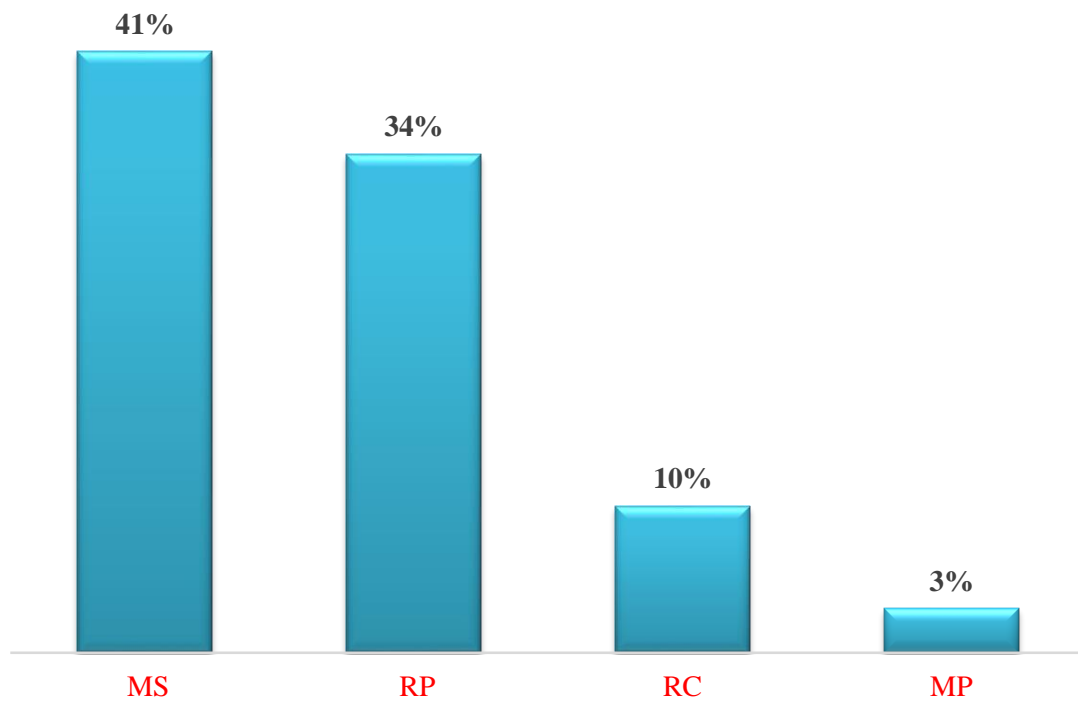


Figure 33: Evaluation de la réponse thérapeutique

X- Etude de profil moléculaire EGFR

1- Profil moléculaire EGFR en fonction de sexe

Dans notre étude la fréquence de mutation EGFR ne présentent pas de différence significative selon le sexe avec un $P=0,32$.

2- Le profil moléculaire en fonction de facteurs hormonaux

On observe que la fréquence de mutation EGFR est significativement plus élevée en cas ménarche précoce (<12ans) avec un $p<0,002$.

Les autres indicateurs liés à l'imprégnation hormonale (âge de la ménopause, âge au premier enfant, nombre de grossesses, nombre d'enfants, durée de contraception) ne présentent pas de différence cliniquement significative.

3- Profil moléculaire en fonction des antécédents des maladies respiratoires

A- Tuberculose pulmonaire (TBC)

Dans notre série la fréquence de mutation EGFR est associé significativement aux antécédents de TBC avec un $P <0,09$.

4- Profil moléculaire en fonction de type histologique

Dans notre série la fréquence de mutation EGFR est associée significativement aux adénocarcinomes avec un $P <0,02$.

5- Profil moléculaire en fonction de l'exposition aux facteurs de risque de CBP

A- Tabagisme passif

La fréquence de mutation l'EGFR en fonction de l'exposition ou non puis de la durée cumulative d'exposition au tabagisme passif ; aucune différence significative n'a pas été retrouvée.

XI- Etude de type histologique

1- Type histologique en fonction de sexe

Les femmes ont un risque significativement plus élevé de faire un adénocarcinome avec un $P < 0,01$.

Tableau 11: Type histologique en fonction de sexe

	Type histologique		
	adénocarcinome	Autres type	P
Homme (%)	03(38)	5(62)	0,01
Femme (%)	48(80)	12(20)	

2- Type histologique en fonction de l'exposition aux facteurs de risque de CBP

A- Tabagisme passif

Une différence statistiquement significative entre l'exposition au tabagisme passif domestique et l'Adénocarcinome ($p < 0,03$)

Tableau 12: Type histologique en fonction l'exposition au tabagisme passif domestique

	Type histologique		
	adénocarcinome	Autres type	P
Tabagisme + (%)	43(81)	10(19)	0,03
Tabagisme - (%)	8 (53)	7(47)	

B- Huile de cuisson

Dans notre série l'exposition aux huiles de cuisson qui est exclusivement chez les femmes est associée significativement à l'adénocarcinome avec un $P < 0,01$.

Tableau 13: Type histologique en fonction l'exposition aux huiles de cuisson

	Type histologique		
	adénocarcinome	Autres type	P
Huile de cuisson+ (%)	48 (80)	12 (20)	0,01
Huile de cuisson -(%)	3 (37)	5(63)	

XII- Localisation tumorale en fonction de type histologique

L'adénocarcinome est associé significativement avec l'atteinte des lobes inférieurs avec un $P < 0,03$.

Dans notre étude la localisation tumorale n'est pas associée au sexe ni à l'âge.

Le tabagisme passif et sa durée n'influencent pas aussi la topographie tumorale.

XIII- L'étude de la survie globale

1- La moyenne de la survie globale

La survie globale est calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

Dans notre série 51,5% des malades sont décédés

La moyenne de la Survie globale est de 15,4 mois avec des extrêmes de 03 et 24 mois un ET de 5,8 mois.

Tableau 14 : Survie globale

	N	moyenne	médiane	MAX	MIN	ET
Survie (mois)	68	15,4	16,00	24	3	6,3

2- Survie globale en fonction de l'âge

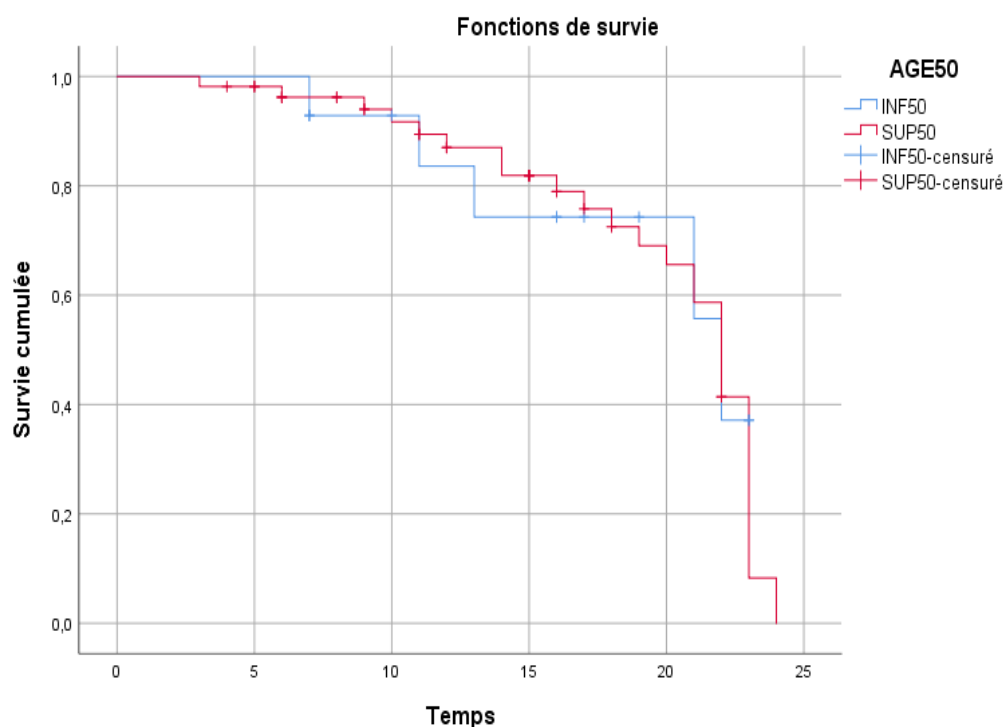
La moyenne de la survie globale est de 19,2 mois quand l'âge est < 50ans avec des extrêmes de 16,2 et 22,2 mois.

La moyenne de la survie globale est de 19,6 mois quand l'âge est > 50 ans avec des extrêmes de 18,1 et 21,2 mois.

La comparaison des deux courbes de survie globale ne montre pas de différence significative selon l'âge (p= 0,63).

Tableau 15: Survie globale en fonction de l'AGE

AGE	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
Age <50	14	19,2	16,2-22,2	0,63
Age >50	54	19,6	18,1-21,1	



3- Survie globale en fonction du sexe

La moyenne de la survie globale est de 20 mois chez les hommes avec des extrêmes de 18,5 et 21,4 mois.

La moyenne de la survie globale est de 17 mois chez les femmes avec des extrêmes de 12,4 et 21,5 mois.

La comparaison des deux courbes de survie globale ne montre pas de différence significative selon le sexe ($p= 0,14$).

Tableau 16: Survie globale en fonction de SEXE

SEXE	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
Homme	60	20	18,5-21,4	0,147
Femme	8	17	12,4-21,5	

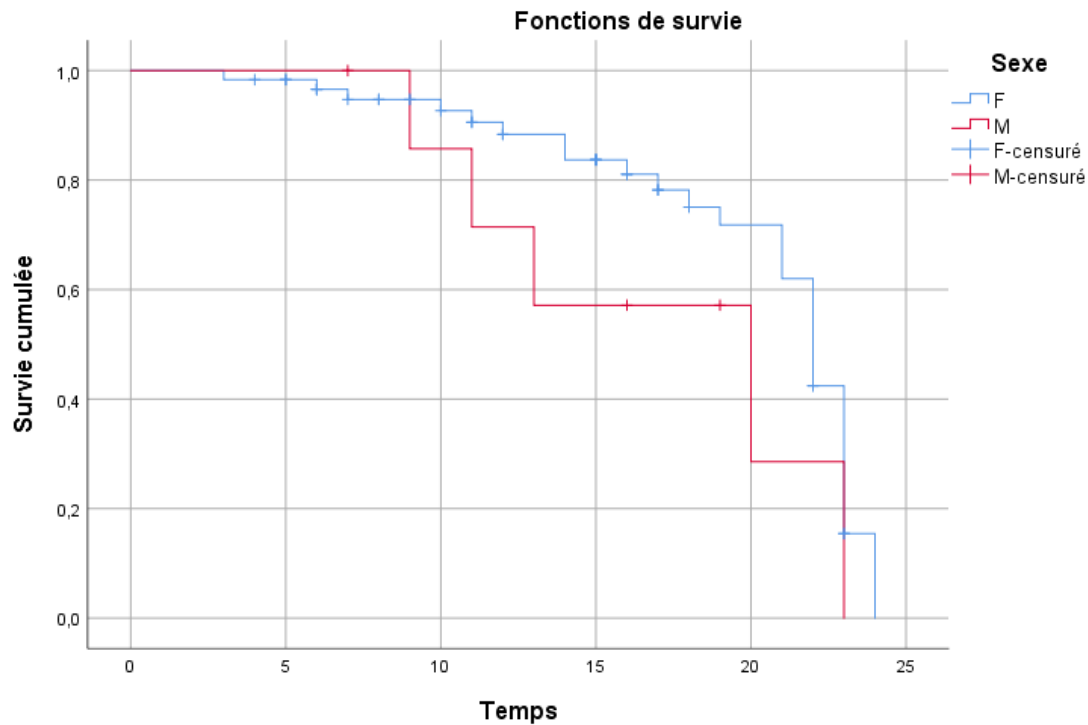


Figure 34 ; Survie globale en fonction de SEXE

4- Survie globale en fonction de stade TNM

La moyenne de survie globale est de 20,7 mois quand la tumeur est aux stades <stade IV avec des extrêmes de 18,3 et 23,2mois.

La moyenne de survie globale est de 20,7 mois quand la tumeur est aux stades <stade IV avec des extrêmes de 17,4 et 20,8 mois.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction du stade ne montre pas de différence significative selon le sexe ($p=0,05$).

Tableau 17: Survie globale en fonction de stade TNM

TNM	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
Autre stade	18	20,7	18,3-23,2	0,056
Stade 4	50	19,1	17,4-20,8	

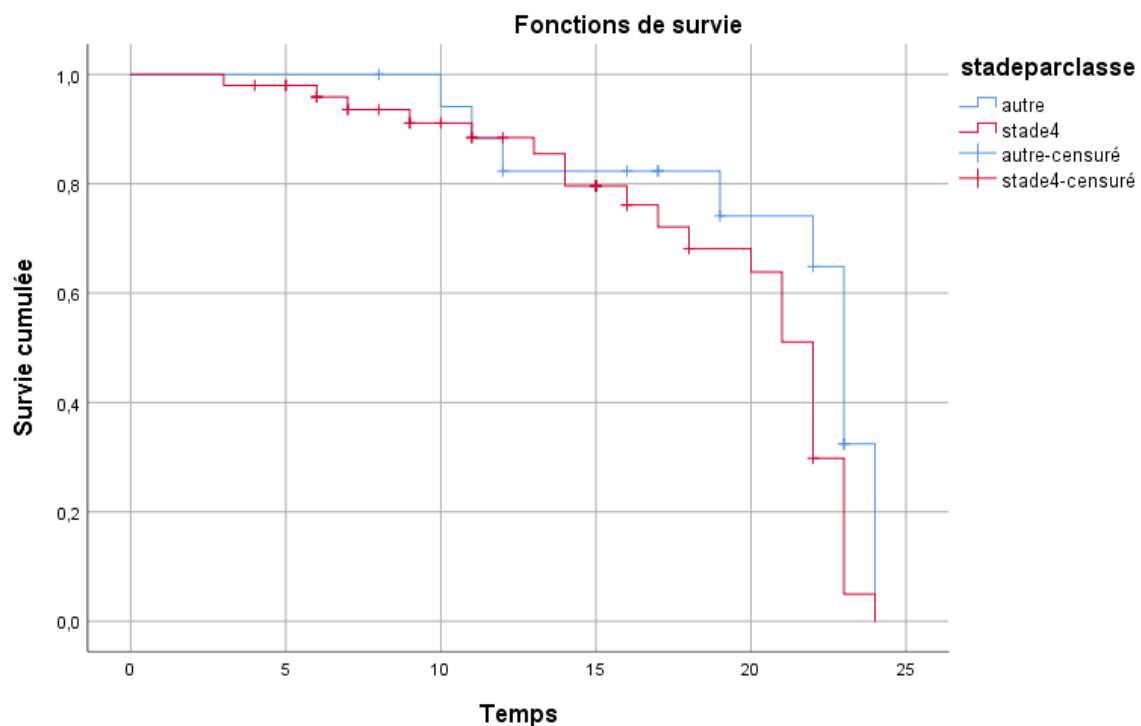


Figure 35 : Survie globale en fonction de stade TNM

5- Survie globale en fonction de statut PS

La moyenne de la survie globale quand le statut PS= 0 est de 21,9 mois avec des extrêmes de 17,1 et 20,9 mois avec un ET de 5,1 mois.

La moyenne de la survie globale est de 19 mois quand le statut PS=1, avec des extrêmes de 11,4 et 22,2 mois.

La médiane de la survie globale quand le statut PS= 2 est de 16 mois avec des extrêmes de 18,2 et 21 mois.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction du PS est non significative ($p= 0,16$).

Tableau 18: Survie globale en fonction de statut PS

PS	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
PS =0	19	21,9	17,1-20,9	0,165
PS =1	40	19	11,4-22,2	
PS =2	9	16	18,2-21	

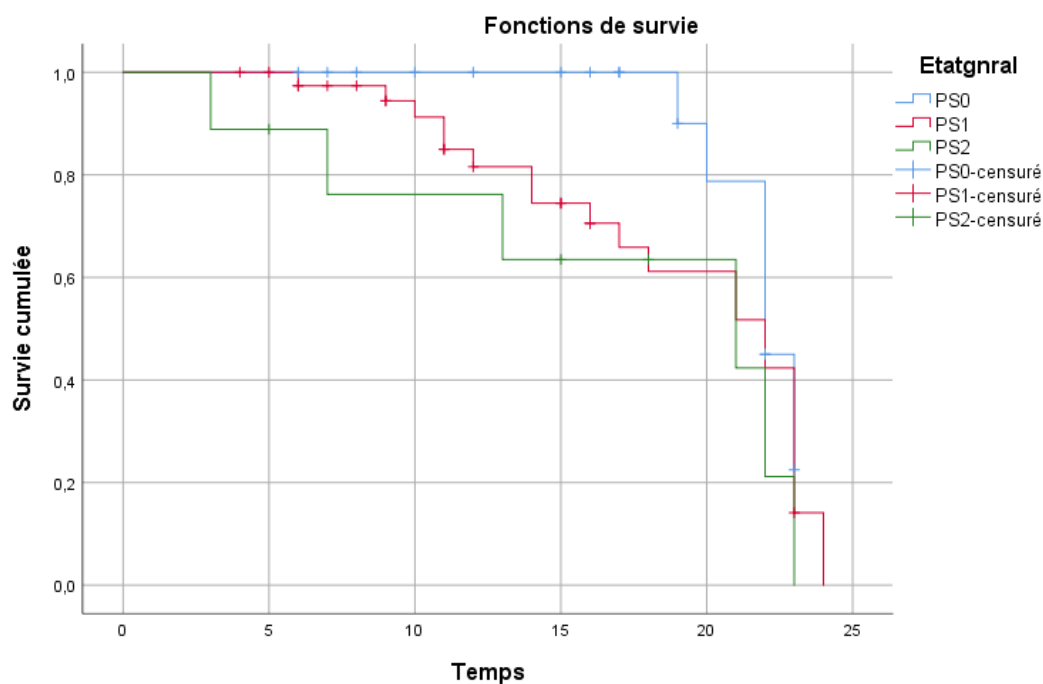


Figure 36 : Survie globale en fonction de statut PS

6- Survie globale en fonction de l'indice de masse corporelle

La moyenne de la survie globale est de 17,2 mois pour les patients avec une IMC <18 soit au seuil de l'amaigrissement et cette médiane augmente avec l'IMC pour atteindre 21,5 mois chez les patients au seuil de l'obésité soit IMC>25.

Mais la comparaison de la moyenne de la survie globale ne montre pas de différence significative ($p = 0,40$).

Tableau 19 : Survie globale en fonction de l'IMC

IMC	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
Maigre	8	17,2	12,2-22,2	0,403
Normale	42	19,3	17,5-21,2	
Surpoids	15	21,5	19-24	

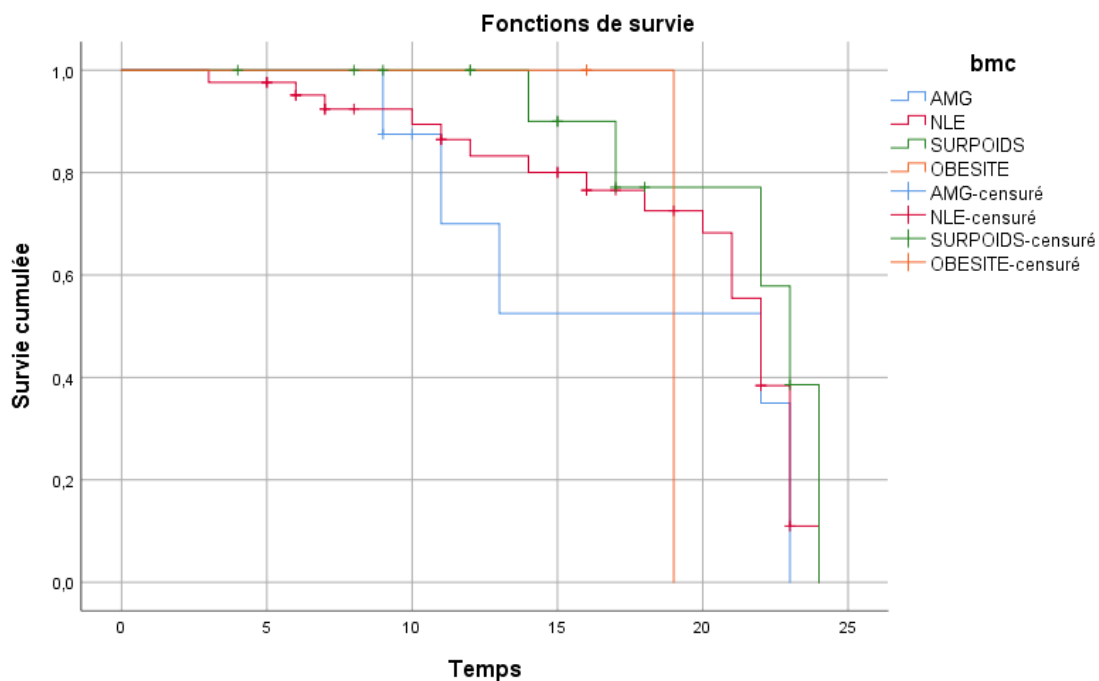


Figure 37 : Survie globale en fonction de de l'IMC

7- Survie globale en fonction du délai de prise en charge

La moyenne de la survie globale est de 19,7 mois avec des extrêmes de 21 et 22,9 mois quand le délai de prise en charge est < 03 semaines.

La moyenne de la survie globale est de 18 mois avec des extrêmes de 7,4 et 30,5 mois quand le délai de prise en charge est > 03 semaines.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction du PS est significative ($p=0,95$).

Tableau 20: Survie globale en fonction du délai de prise en charge

Délais	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
PEC < 3SEM	52	19,7	21-22,9	0,950
PEC > 3 SEM	16	18,0	7,4-30,5	

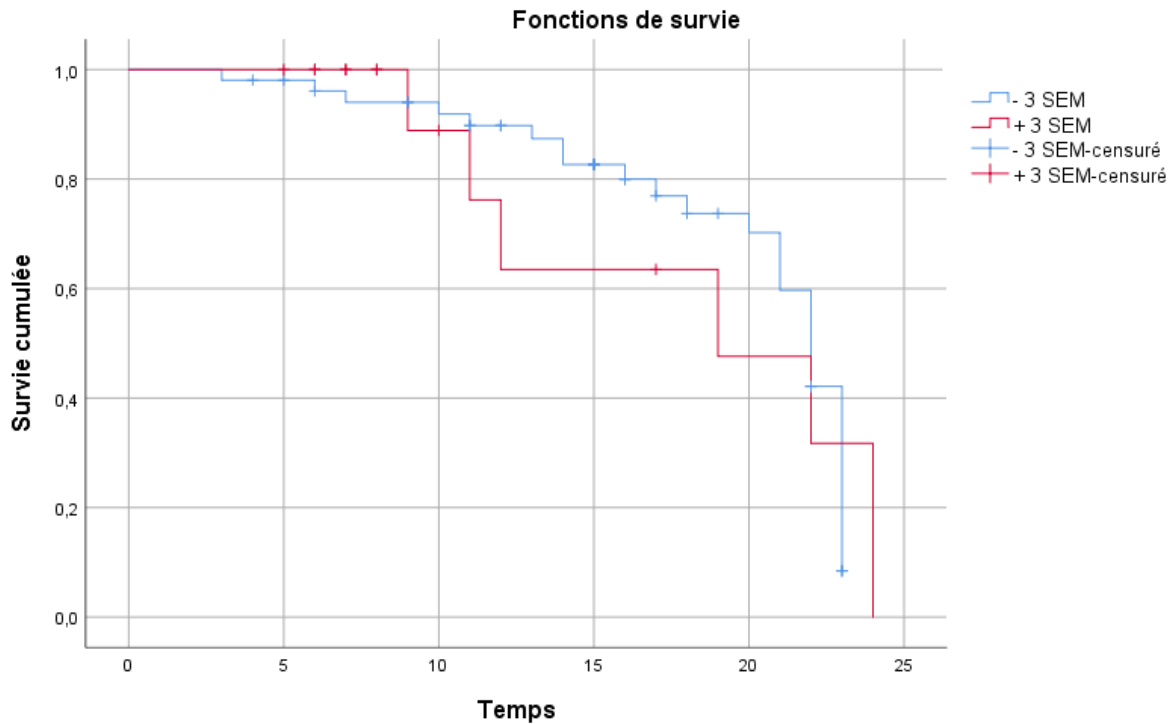


Figure 38 : Survie globale en fonction du délai de prise en charge

8- Survie globale en fonction du Tabagisme passif

Tableau 21 : Survie globale en fonction du Tabagisme passif

Exposition	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
Tabagisme-	12	20,8	17,4-24,1	0,939
Tabagisme+	56	19,4	17,9-21	

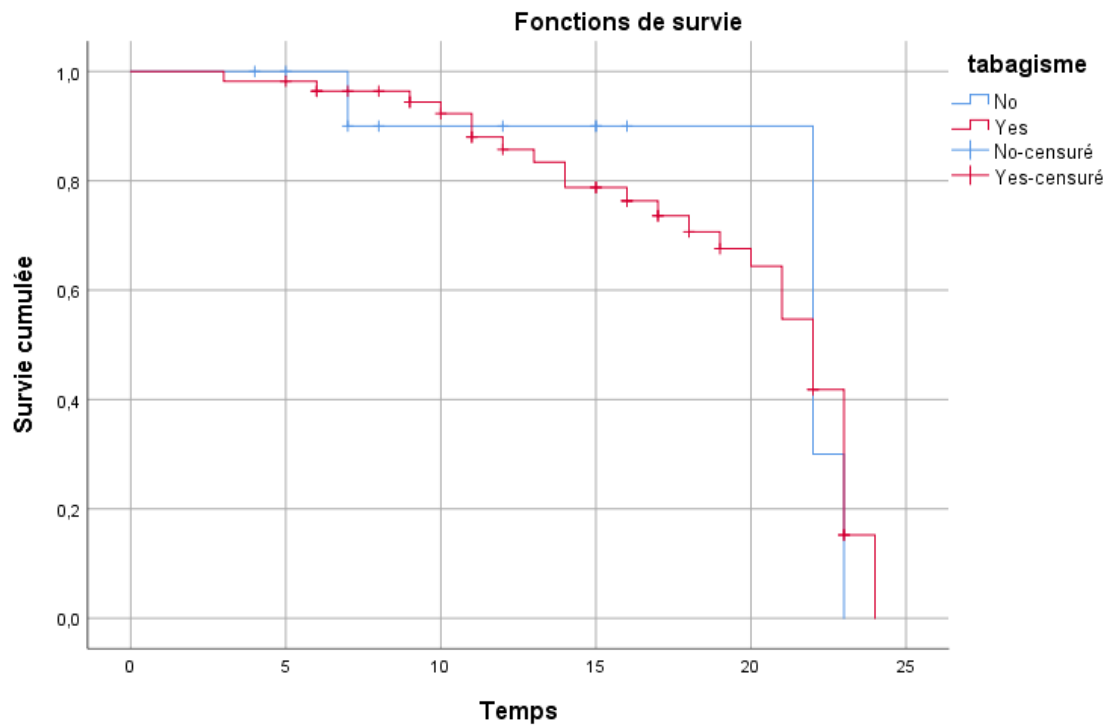


Figure 39 : Survie globale en fonction de Tabagisme passif

9- Survie globale en fonction des antécédents néoplasiques

La moyenne de la survie globale est de 20,5 mois avec des extrêmes de 18,7 et 22,4 mois en cas de présence des antécédents.

La moyenne de la survie globale est de 18,8 mois avec des extrêmes de 16,8 et 20,8 mois en cas d'absence des antécédents.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction des antécédents du cancer est non significative ($p= 0,19$).

Tableau 22: Survie globale en fonction des antécédents du cancer

Atcds	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
Cancer -	37	18,8	16,8-20,8	0,193
Cancer +	31	20,5	18,7-22,4	

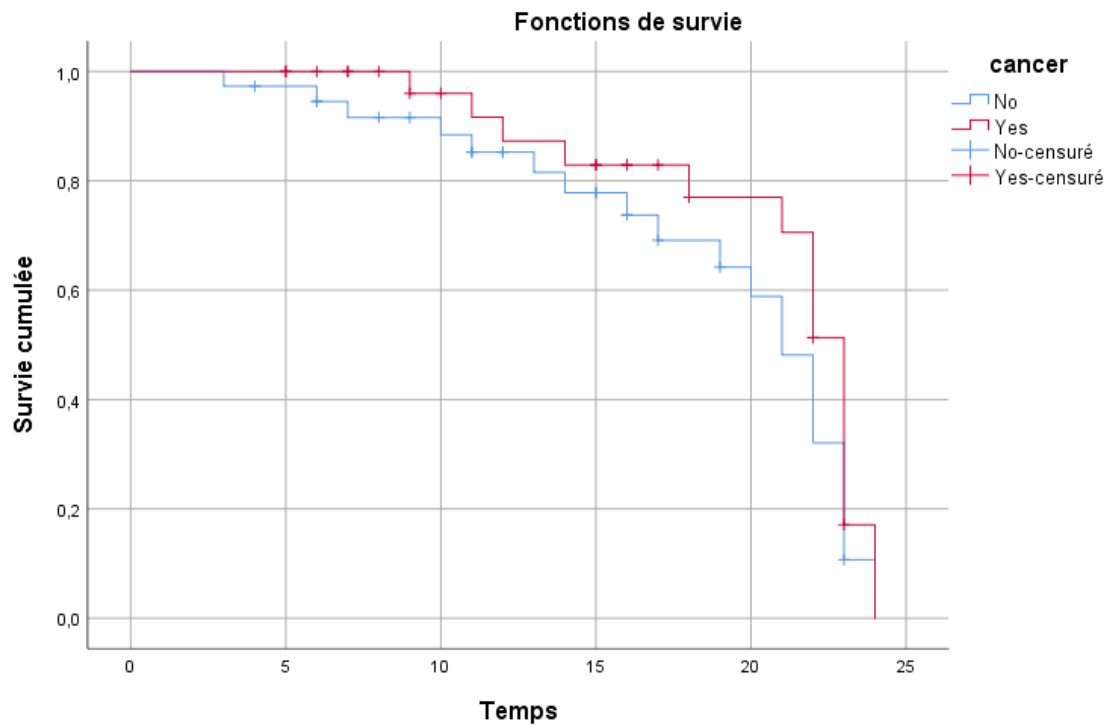


Figure 40 : Survie globale en fonction des antécédents du cancer

10- Survie globale en fonction du statut ménopausique

La moyenne de la survie globale est de 19,8 mois avec des extrêmes de 18,3 et 21,3 mois chez les femmes ménopausiques.

La moyenne de la survie globale est de 18,7 mois avec des extrêmes de 15,6 et 21,7 mois chez les femmes non ménopausiques.

Mais la comparaison de la moyenne de survie globale ne montre pas de différence significative ($p = 0,95$).

Tableau 23 : Survie globale en fonction du statut ménopausique

Statut	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
Ménopause -	16	18,7	15,6-21,7	0,950
Ménopause +	52	19,8	18,3-21,3	

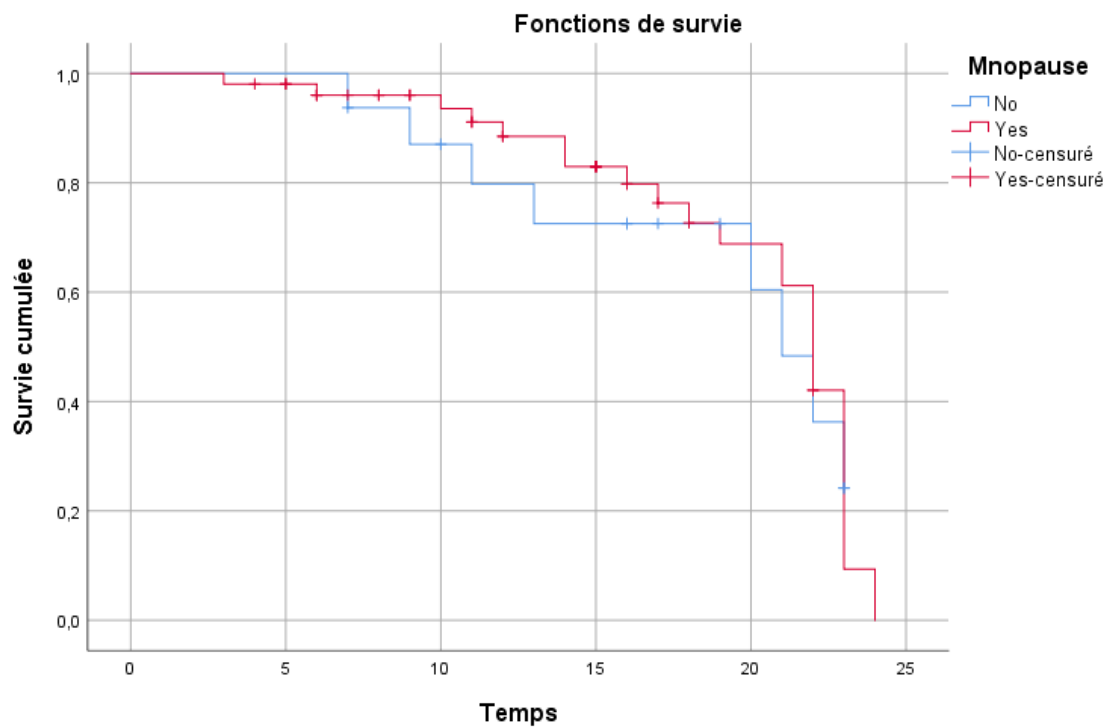


Figure 41 : Survie globale en fonction du statut ménopausique

11- Survie globale en fonction du type histologique

La moyenne de la survie globale est de 20,3 mois avec des extrêmes de 18,8 et 21,8 mois dans les adénocarcinomes.

La moyenne de la survie globale est de 17,6 mois avec des extrêmes de 14,7 et 20,5 mois dans les autres types histologiques.

La comparaison de la moyenne de survie globale est significative ($p = 0,03$).

Tableau 24 : Survie globale en fonction du type histologique

Type	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
Adénocarcinome	51	20,3	18,8-21,8	0,031
Autre	17	17,6	14,7-20,5	

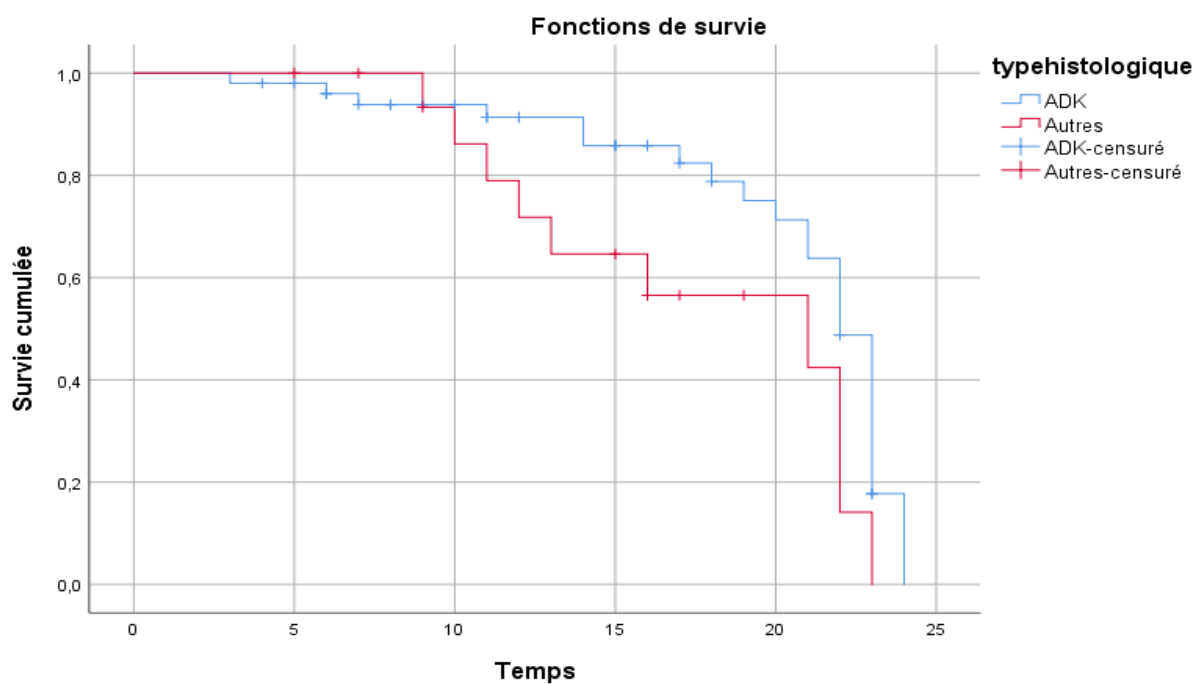


Figure 42 : Survie globale en fonction du type histologique

12- Survie globale en fonction du profil moléculaire EGFR

Il n'existe pas de différence significative en faveur du profil muté avec une moyenne de survie globale de 20,2 mois et un $p=0,42$ non significatif

Tableau 25 : Survie globale en fonction du profil moléculaire EGFR

Profil	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
inconnu	21	19,2	17,1-21,3	0,422
muté	16	20,2	17,2-23,2	
Non muté	31	19,4	17,1-21,7	

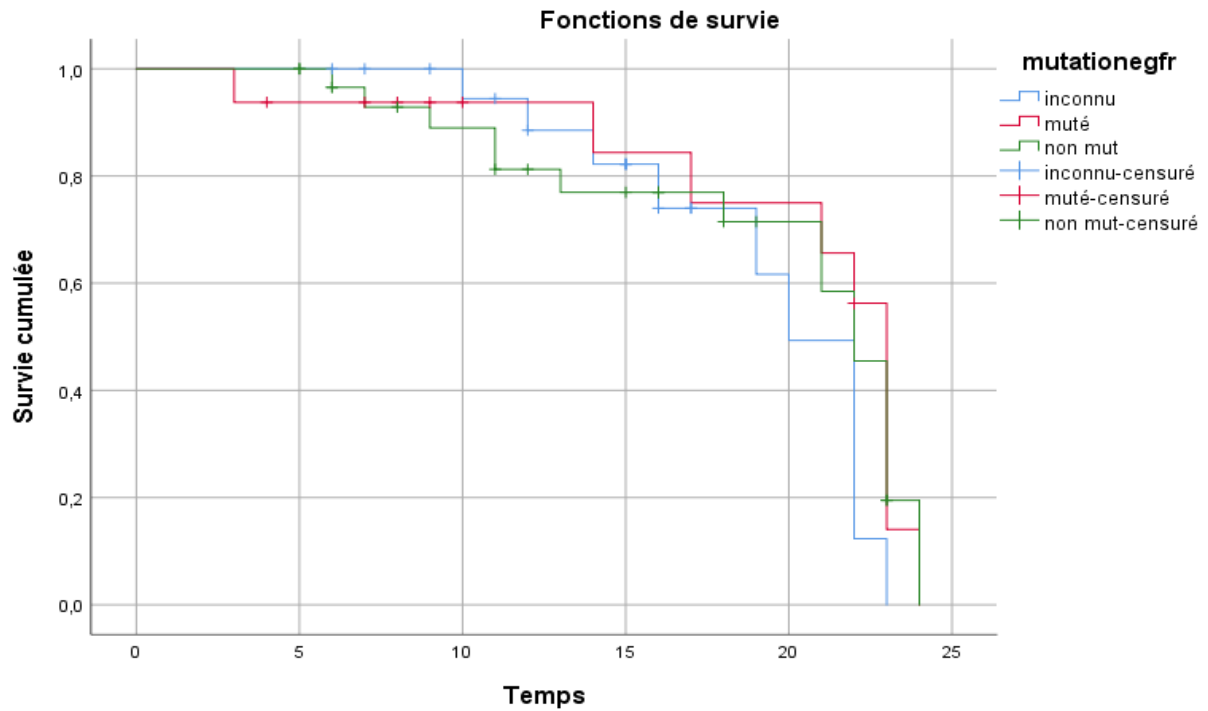


Figure 43 : Survie globale en fonction du profil moléculaire EGFR

13- Survie globale en fonction de la localisation métastatique

A- Localisation hépatique

La moyenne de survie globale est de 18,1 mois quand on est en présence des localisations hépatiques avec des extrêmes de 15 et 21,2 mois.

La moyenne de survie globale est de 20,1 mois quand il n'y a pas des localisations hépatiques avec des extrêmes de 18,5 et 21,6 mois.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction de présence des localisations hépatiques est non significative ($p = 0,08$).

Tableau 26: Survie globale en fonction des localisations hépatiques

Localisations	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
Hépatique -	52	20,1	18,5-21,6	0,085
Hépatique +	16	18,1	15-21,2	

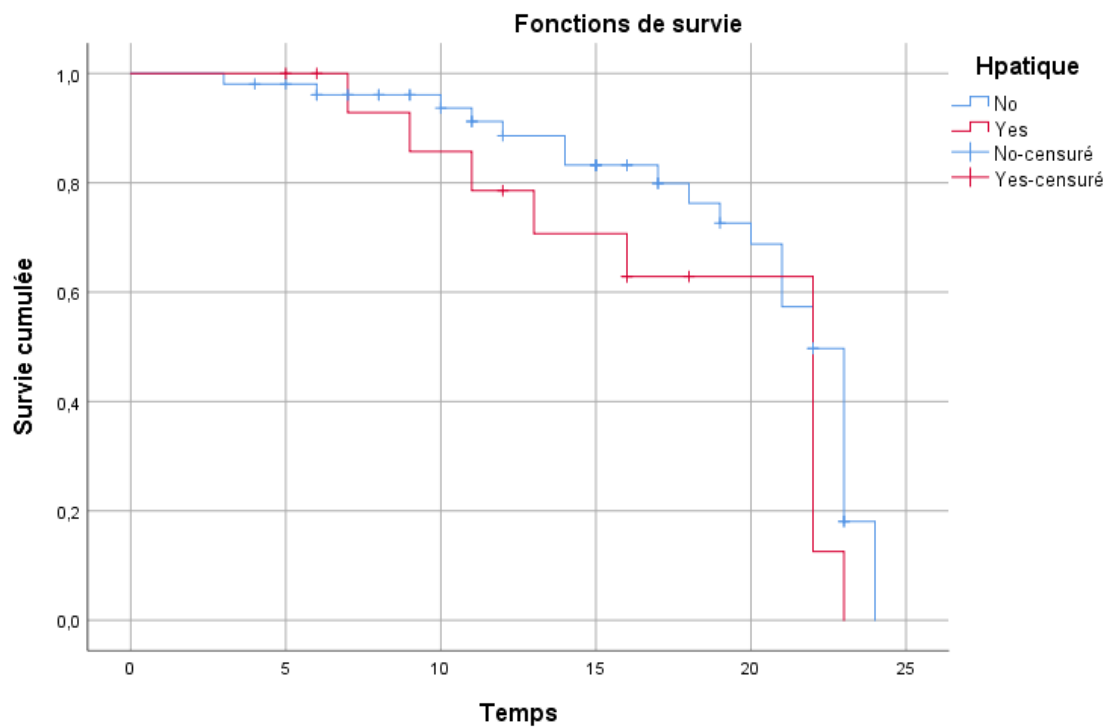


Figure 44 : Survie globale en fonction des localisations hépatiques

14- Survie globale en fonction de traitement

A- Chirurgie

La moyenne de la survie globale est de 18,5 mois avec des extrêmes de 12,7 et 24,2 mois chez les patients traités par chirurgie.

La moyenne de la survie globale est de 19,6 mois avec des extrêmes de 18,2 et 21,1 mois chez les patients qui non pas bénéficié d'un traitement chirurgical.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction de traitement chirurgical est non significative ($p = 0,63$).

Tableau 27: Survie globale en fonction de traitement (chirurgie)

Traitement	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
Chirurgie -	61	19,6	18,2-21,1	0,638
Chirurgie +	7	18,5	12,7-24,2	

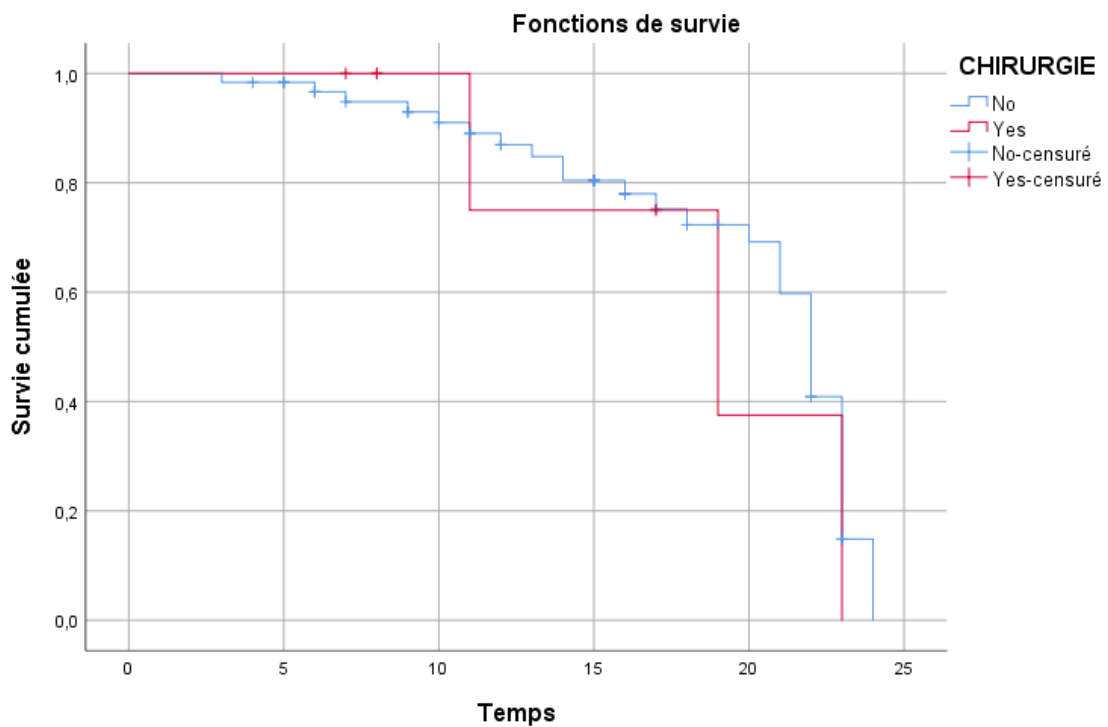


Figure 45 : Survie globale en fonction de traitement (chirurgie)

B- Radiochimiothérapie concomitante

La moyenne de la survie globale est de 22,3 mois avec des extrêmes de 20 et 24,5 mois chez les patients traités par RCC.

La moyenne de la survie globale est de 19 mois avec des extrêmes de 17,4 et 20,5 mois chez les patients qui non pas bénéficié d'un traitement par RCC.

La comparaison de la courbe de survie globale est significative ($p = 0,01$).

Tableau 28: Survie globale en fonction de traitement (radiothérapie)

Traitement	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
RCC -	57	19	17,4-20,5	0,014
RCC +	11	22,3	20-24,5	

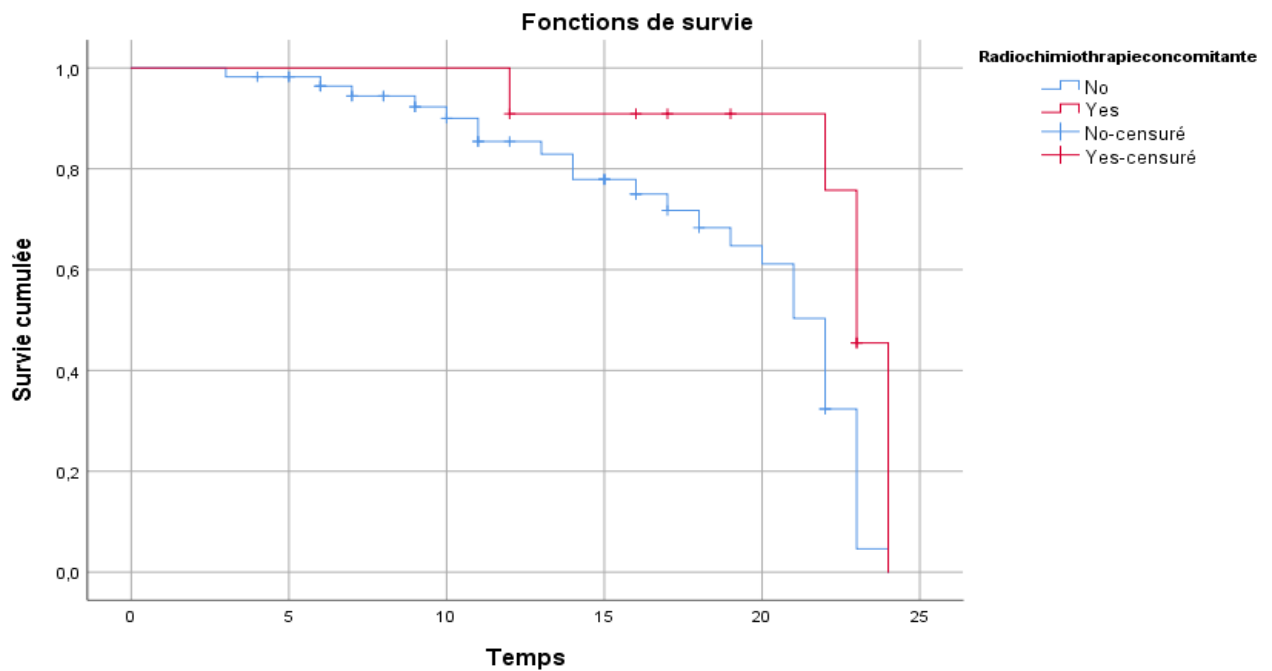


Figure 46 : Survie globale en fonction de traitement (radiothérapie)

C- Chimiothérapie

La moyenne de la survie globale est de 22,3 mois avec des extrêmes de 20 et 24,5 mois chez les patients traités par chimiothérapie néo adjuvante.

La moyenne de la survie globale est de 19 mois avec des extrêmes de 17,4 et 20,5 mois chez les patients qui n'ont pas bénéficié d'un traitement par chimiothérapie néo adjuvante.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction de traitement par chimiothérapie néo adjuvante est non significative ($p = 0,32$).

Tableau 29 : Survie globale en fonction de traitement (chimiothérapie)

Traitement	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
CT néo adjuvante -	56	19,4	17,9-20,9	0,323
CT néo adjuvante +	12	20,7	17,2-24,1	

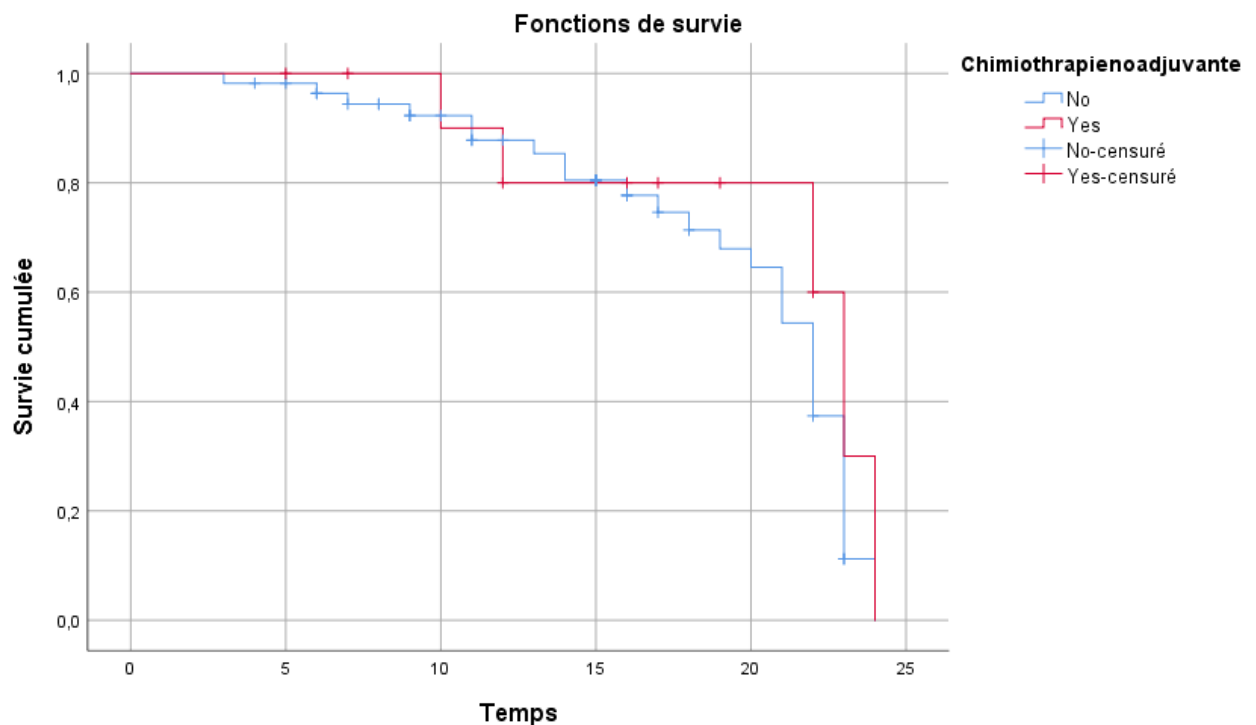


Figure 47 : Survie globale en fonction de traitement (chimiothérapie)

15- Survie globale en fonction de la réponse thérapeutique

Une moyenne de survie globale est de 21,9 mois en présence d'une réponse objective avec des extrêmes de 20,6 et 23,2 mois.

Une moyenne de survie globale est de 18,1 mois avec des extrêmes de 16,2 et 20,1 mois dans les autres situations (stabilité ou progression).

La comparaison de la courbe de survie globale est significative ($p=0,010$)

Tableau 30: Survie globale en fonction de la réponse thérapeutique

Réponse	N	Moyenne (mois)	IC à 95% (mois)	p
RO -	40	18,1	16,2-20,1	0,010
RO +	28	21,9	20,6-23,2	

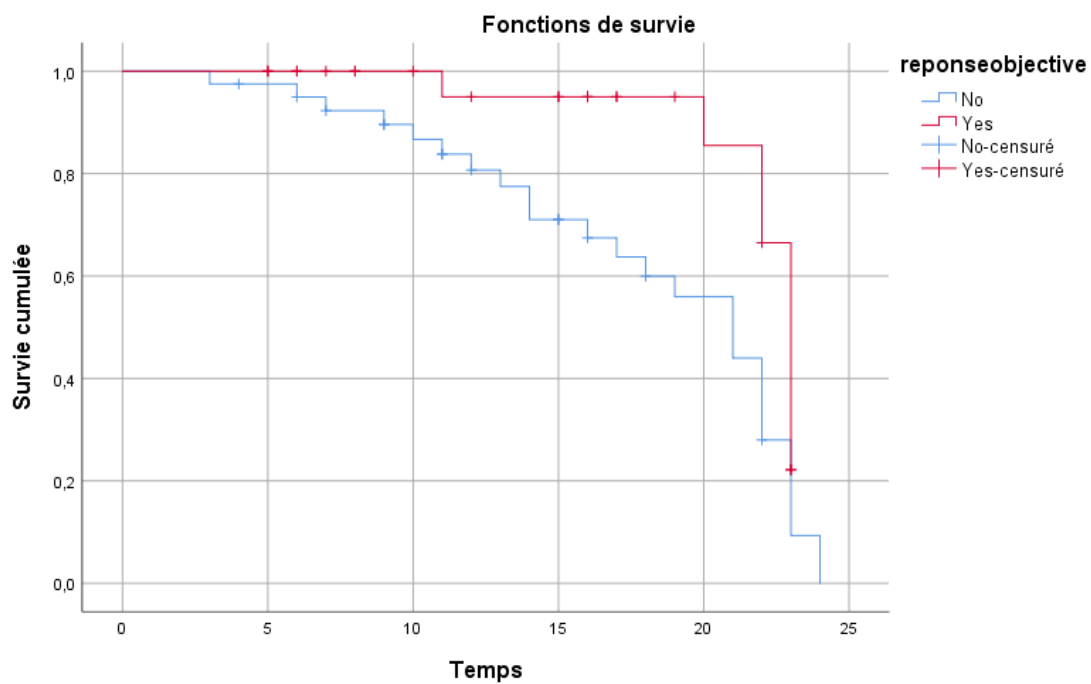


Figure 48 : Survie globale en fonction de la réponse thérapeutique

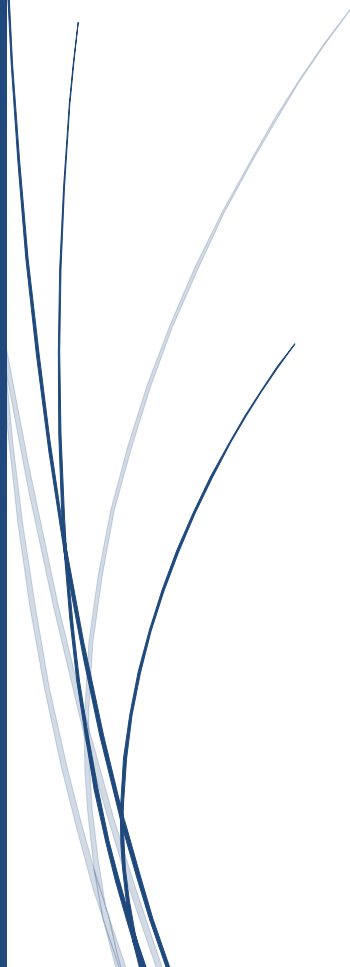
Tableau 31 : Tableau récapitulatif des principales caractéristiques de la population d'étude

		Effectif n	%
Sexe	homme	08	12
	femme	60	88
Age	moyenne	59 ,8±13,5	-
Stade	I	03	4
	II	01	1
	III	14	21
	IV	50	74
Type histologique	ADK	51	75
	épidermoïde	8	12
	CPC	5	7
	carcinome adeno squameux	2	3
	tumeur carcinoïde	2	3
Indice de masse corporelle IMC	<18	8	12
	<25	42	62
	<34	15	22
	>34	03	4
Statut de performance PS	0	19	28
	1	40	59
	2	09	13
Moyen diagnostic	fibroscopie bronchique	22	32
	trans pariétal	34	50
	autres	12	18
Topographie	supérieure	43	63
	inferieure	25	37
Antécédents de cancer		31	46
Tabagisme passif		56	82
huile de cuisson		58	85
Biocombustible	chauffage	29	43

	cuisson		25	37
Facteurs productif féminin	âge au 1 ^{ère} règle	≤12 ans	42	62
		>12 ans	18	26
	ménopause		52	76
	nombre de grossesse	<05	26	45
		≥05	32	55
	contraception		34	50
statut EGFR	mute		16	34
	non mute		31	66
Traitement	chirurgie		07	10
	radiothérapie	RCC	11	16
		palliative	18	26
	chimiothérapie	adjuvante	04	06
		néo adjuvante	12	17
		1 ^{ère} lignée	57	84
		maintenance	13	19
		2 ^{ème} lignée	19	28
	thérapie ciblée		11	16
Réponse thérapeutique	RO		30	44
	MS		28	41
	MP		2	3
Survie globale	15,4 (03-24) mois			



III- DISCUSSION



I- Caractéristiques cliniques et histologiques chez les patients non-fumeurs

1- L'âge

Décrit par McCarthy et al comme «sans doute le facteur de risque le plus important chez les non-fumeurs» [15].

Un certain nombre d'articles de la littérature ont signalé la forte influence de l'âge sur les CBNF.

L'âge de survenue d'un cancer bronchique chez les sujets non-fumeurs varie selon les études. L'âge moyen d'apparition du cancer du poumon est de 66 ans et les risques de développer un cancer du poumon augmentent avec l'âge [230].

Nordquist et al retrouve un âge médian au diagnostic plus élevé chez les non-fumeurs par rapport au fumeurs 63.5 ans vs 59.4 ans et cette différence est statistiquement significative avec un $p=0.0005$ [18].

L'étude rétrospective brésilienne de Zamboni et al, retrouve une moyenne d'âge des patients de 65.5 ans (54.0-74.0)[225]

Dans l'étude récente de Lo. Yen-li et al, qui a inclus des cancers bronchiques chez des patients asiatiques non-fumeurs, l'âge médian était de 58.94 ± 11.70 ans [231].

Dans l'étude de Parente Lamelas et al, l'âge moyen de diagnostic pour les non-fumeurs est de 72.85 ± 10.52 ($p < 0.001$) [232].

Dans une étude rétrospective portugaise, parmi les 558 patients inclus, les 125 patient non-fumeurs de l'étude (22,4 %) sont plus âgés que les fumeurs (67 vs. 66 ans, $p 0.019$) [233].

Dans les deux études françaises KBP2010 et BioCAST l'âge au diagnostic est plus élevé chez les non-fumeurs que chez les fumeurs (âge médian à 64ans et 71ans) [4, 234].

On comparaison ethnique ; les études asiatiques rapportent un âge plus jeune (62 ans par Toh [235] et 59 ans par Kawaguchi [236]) comparé aux séries caucasiennes (KBP2010 et BioCAST) [4, 234].

Dans une étude rétrospective, multicentrique, descriptive menée dans la région de Dakar (Sénégal) l'âge moyen était de 54,6 ans avec des extrêmes de 15 et 84 ans [237].

Dans l'étude de A. Moumeni et al, la moyenne d'âge est de 54 ans [238].

Dans l'étude de S. Fettouchi, l'âge moyen était de 55,5 ans (âges extrêmes 20 et 82 ans)[239].

Dans notre série d'étude, l'âge moyen au diagnostic était de 59,8 ans avec des extrêmes de 26-88 ans et un âge moyen plus élevé chez la femme de 61,2 ans avec un $p < 0,04$.

Ce qu'on note aussi est que le nombre des malades augmente avec l'âge pour atteindre un pic vers l'âge de 61-70.

Tableau 32 : Comparaison des résultats d'études (AGE)

	âge moyen	Minimum	Maximum	Ecart Type
Moumeni	54	-	-	-
Fettouchi	55,5	20	82	-
BIOCAST	69,8			12
Parente Lamelas	72,8	-	-	10,52
Zomboni	65 ,5	54	74	-
Toh	62	29	91	-
Diaz	67	35	92	-
Notre étude	59,8	26	88	12,8

2- Sexe

Les données issues des études asiatiques et caucasiennes suggèrent que la proportion de femmes est plus importante parmi les sujets non-fumeurs.

Nordquist et al, dans une série limitée aux patients porteurs d'un adénocarcinome, rapportent une proportion de 78 % de femmes parmi les sujets non-fumeurs et de 54 % chez les sujets fumeurs ($p < 0.0001$)[18].

Dans l'étude de Parente Lamelas et al, parmi une population caucasienne le taux des femmes non-fumeuses est de 64.6 % ($p < 0.001$) [232].

L'étude rétrospective brésilienne de Zamboni et al, parmi une population de 254 cas, les femmes représentent 66.5 % des cas[225].

Brenner dans son étude canadienne cas témoins, la proportion des femmes est de 70 % des cas ($p = 0.03$) [240].

L'étude de Toh et al, rapporte, parmi une population asiatique, plus de 68 % de femmes parmi les sujets non-fumeurs, comparativement à 12 % chez les fumeurs et 13 % chez les anciens fumeurs($P < 0.001$)[235].

L'étude de l'incidence de six grandes cohortes de sujets non-fumeurs va dans le même sens avec une incidence supérieure des femmes chez les non-fumeurs[241].

Dans les deux études françaises KBP2010 et BioCAST la proportion des femmes non fumeuses est importante (34.2 % et 83 % respectivement) ($p < 0,0001$) [4, 234].

Dans une étude rétrospective portugaise ,le taux des femmes dans le cohorte des non-fumeurs est de (74 % vs 7 %, $p < 0.001$)[233].

Dans l'étude Algérienne de A. Moumeni , il y'a 92 femmes et 18 hommes soit 83 % des cas [238].

Nos résultats sont comparables à celles de la littérature avec un taux de 88 % des femmes.

Tableau 33 : Comparaison des résultats d'études (SEXE)

	Homme (%)	Femme (%)	P
Moumeni	18 (18)	92 (82)	-
Zomboni	85 (33,5)	169 (66,5)	-
BioCast	65 (17)	319 (83)	-
Diaz	32 (26)	39 (74)	<0,01
Brenner	110 (70)	46 (30)	<0,03
Clément Duchêne	35 (52,2)	32 (47,7)	-
Toh	9031,5	196 (68,5)	0,3
Notre étude	08 (12)	60 (88)	0,04

3- Caractéristiques histologiques

Même si tous les types histologiques observés au sein des CBP ont été décrits chez le non-fumeur, c'est le sous-type adénocarcinome qui prédomine avec une fréquence pouvant atteindre 70 % [19], voire 80 % [231].

Le pourcentage de non-fumeurs parmi les personnes atteintes de cancer bronchique à petites cellules reste faible, comme rapporté dans deux études rétrospectives récentes avec des taux de 2,2 % [231] et 12,8 % de non-fumeurs [242].

Dans l'étude de Toh et al, qui est intéressée à la distribution du type histologique parmi les CBP en fonction du statut tabagique, il ressortait que les adénocarcinomes étaient plus fréquents chez les sujets non-fumeurs (69,9 %)($p < 0.001$) [235].

Dans l'étude de Clément-Duchêne, l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent chez les non-fumeurs (53.7 %), alors que le carcinome épidermoïde était plus fréquent chez les fumeurs actifs (32.5 %) et les ex-fumeurs (35.6 %), ($p < 0.0001$) [243].

Dans l'étude rétrospective brésilienne de Zamboni et al, le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome (65,7 % chez les femmes et 60 % chez les hommes) [225].

Dans une étude rétrospective, multicentrique, descriptive menée dans la région de Dakar l'adénocarcinome constituait l'entité histologique la plus fréquente des CBNPC avec 24 % ($p = 0,097$), les carcinomes épidermoïdes et à grandes cellules étaient respectivement diagnostiqués dans 16 % et 4 % [237].

Dans l'étude de Parente Lamelas et al, l'adénocarcinome est le type histologique dominant avec un taux de 55.6 % ($p < 0.001$) [232].

Dans les deux études françaises KBP2010 et BioCAST la proportion des adénocarcinomes est importants (34.2 % et 83 % respectivement) avec un $p < 0,0001$ (très significatif) [4, 234].

Dans l'étude canadienne des cas témoins de Brenner et al la proportion des adénocarcinomes est de 49% des cas [240].

Dans une étude rétrospective portugaise, la proportion des adénocarcinomes dans le cohorte des non-fumeurs est très important avec un taux de 93 % vs 65 %, $p < 0.001$ [233].

Dans l'étude de A. Moumeni, l'adénocarcinome est retrouvé dans 63 % des cas, le carcinome épidermoïde dans 24 %, le carcinome à petites cellules dans 8 % et le carcinome indifférencié dans 5 % [238].

Notre étude confirme ces tendances actuelles des changements de profil histologique des cancers bronchiques avec un taux dominant de l'adénocarcinome dans 75% des ; avec une association significative avec le sexe féminin ($P > 0,01$), l'exposition au tabagisme passif ($P > 0,03$ et l'utilisation de l'huile de cuisson ($P > 0,01$).

Tableau 34 : Comparaison des résultats d'études (type histologique)

Etude	Adénocarcinome(%)	CPC	Epidermoïde	P
BioCast	327 (85)	-	29 (8)	-
Parente Lamelas	220 (55,6)	59(15)	81(20,5)	< 0,001
Diaz	116 (93)	-	6 (5)	< 0,01
Brenner	76 (49)	4(3)	9 (6)	-
Moumeni	69 (63)	8	24	-
Toh	200 (70)	-	17(6)	< 0,01
Notre étude	51 (75)	5 (7)	8 (12)	< 0,01

4- Caractéristiques moléculaires

Les mutations de récepteurs de facteurs de croissance comme l'EGFR sont fréquentes chez les non-fumeurs [23, 244].

L'étude de Yu Dong a révélé que 47,8% des patients (171/358) présentaient une ou plusieurs mutations de l'EGFR ou il y avait 102 patients présentant des délétions de l'exon19 et 63 patients présentant des mutations de l'exon21, dont 58 cas avec des mutations ponctuelles L858R[245].

Dans la Méta analyse de Chapman, les mutations d'EGFR étaient significativement fréquentes dans les adénocarcinomes des femmes non fumeuses asiatiques et d'origine caucasienne avec un (OR = 6,29, IC 95 %: 5,23- 7,57) [246].

Dans une étude Coréenne de Kim le taux de mutation de l'EGFR est estimé à 48 % ; incluait essentiellement des mutations par délétion de l'exon 19, et des mutations ponctuelles L858R dans l'exon 21 [247].

Dans l'étude BIOCAST, le taux de mutation de l'EGFR sur les 147 cas mutés est de 43 % avec une majorité de délétions de l'exon 19(85/140) de la mutation de l'exon 21 (45/140) dont 36 cas avec des mutations L858R [308].

Dans l'étude rétrospective de Dias M et al, sur une population portugaise de non-fumeur La mutation EGFR est associée à l'adénocarcinome avec un taux de 36% ,la délétion de l'exon 19 est prédominante (63%) des cas[233].

Lee et al, a retrouvé une relation inverse entre l'exposition au tabagisme passif et la fréquence de mutation EGFR en analyse multi variée ajustée sur l'âge et le sexe [248].

Taga et al, dans une étude américaine évaluant la relation entre le tabagisme passif et la mutation EGFR n'ont pas trouvé de relation [249].

Les patients avec adénocarcinome bronchique présentant de séquelles tuberculeuses ont un excès de mutations du récepteur de l'EGFR [94].

Sur les 57 cas de notre étude, qui ont bénéficié d'une recherche moléculaire de mutation, le taux de mutation est de 41% des adénocarcinomes analysés, dont la délétion de l'exon 19 est retrouvée dans 08 cas, la mutation de l'exon 21 dans 06 cas, suivi par la mutation de l'exon18 dans 02cas.

Cette mutation est significativement plus élevée en cas de premières règles précoces (<12ans) avec un $p < 0,002$, associé aux antécédents de TBC avec un $P < 0,09$, et associé significativement aux adénocarcinomes avec un $P < 0,02$.

Les autres indicateurs tels que l'âge, le sexe, l'exposition au tabagisme passif ne présentent pas de différence cliniquement significative.

Tableau 35 : Comparaison des résultats d'études (mutation EGFR)

Etude	F/H %	Taux d'ADK %	Taux de mutation %	Type de mutation	
				E21	E19
Dias	74/26	93	36	28	61
Kim	87/13	94	48	33	62
Biocast	83/17	85	70	32	58
Yu Dong	79 /24	100	47,8	37	60
Notre étude	60/08	75	41	37	50

5- Le stade

Le diagnostic est porté souvent à un stade plus avancé témoignant toujours d'un retard diagnostique.

Parmi les hypothèses souvent retrouvées dans la littérature peuvent être envisagées l'amélioration des techniques diagnostiques (notamment l'apport de la TEP), le retard du diagnostic chez les non-fumeurs (maladie plus longtemps latente et lentement évolutive) et l'explosion des adénocarcinomes plus souvent périphériques et donc plus difficiles à diagnostiquer [19, 250].

Pour le stade TNM, les non-fumeurs ont plus de stade I que les fumeurs et ex-fumeurs, mais tous ont plus de stade IV au moment du diagnostic [243].

Concernant le stade TNM, les stades I étaient plus fréquents chez les non-fumeurs (29.8 %) que chez les ex-fumeurs (15.3 %) et les fumeurs actifs (10.4 %) ($p < 0.0001$) [243].

Les CBNF de l'étude BIOCAST paraissent se présenter à un stade plus avancé qu'eux des fumeurs dans KBP-2010 (73% de stade IV vs 59% respectivement) [308].

Dans l'étude de Parente Lamelas et al, les stades IV sont majoritaires chez les non-fumeurs avec un taux de 61.4 % par rapport aux fumeurs 48.3 % avec un $p < 0.001$ [232].

Dans une étude rétrospective portugaise de Dias, les stades IV représentent un taux de 62 % des cas avec un $p < 0.006$ [233].

Dans l'étude rétrospective brésilienne de Zamboni et al, la majorité des patients avaient un stade avancé (III-IV) ,avec un taux de 84 % des cas soit un $p < 0.005$ [225].

Dans l'étude de A. Moumeni au terme du bilan d'extension, les patients sont classés stade IIB (6 %) des cas, stade IIIA (17 %), stade IIIB (29 %) et stade IV (43 %) [238].

Les résultats de notre étude sont comparables avec ceux de la littérature, ou le taux de stade IV est dominant soit 74% des cas.

Tableau 36: Comparaison des résultats d'études (stade)

Etude	Effectif (n)	I	II	III	Stade IV (%)
BIOCAST	384	9	6	12	73
Dias	125	38			62
Moumeni	110	-	6	46	43
Zamboni	254	16		26	58
Clément Duchêne	67	30	05	20	45
Toh	286	19		29	52
notre étude	68	4	1	21	74

6- Délai de prise en charge

Dans notre étude, le délai médian entre le diagnostic histologique et le premier traitement, tous stades confondus, est de 3,2 semaines (1—12 semaines) ce qui est superposable aux données de Gould et al [251] et plus court comparativement aux données de Leveque dont le délai médian entre l'examen anatomopathologique et le début du traitement était de 5 semaines (0,1-53,1)[252].

Powell et al, retrouvent un délai médian entre la première radiographie thoracique et le traitement de 10,3 semaines [253]. D'autres études comme celle de Salomaa et al, retrouve un délai de 4 mois entre les premiers symptômes et le traitement[254], et celle de Gould et al, observe un temps médian de 12 semaines entre la suspicion de cancer et le début du traitement [251].

Les délais dans l'étude de I. Lhaffiane entre l'hospitalisation et la confirmation histologique est en moyenne de 14 jours (8 - 24 jours) et le délai entre la confirmation histologique et le traitement est de 3,6 semaines [255].

Dans notre étude, il existait aussi une différence significative dans les délais selon le stade de la tumeur avec un $p < 0,009$.

Les patients ayant un cancer de stade IV avaient un délai médian de 03 semaines contre 5,8 semaines pour les stades I.

C'est-à-dire que les cancers de stades les plus avancés étaient traités plus rapidement que les stades précoces (comme dans les données de Powell et al [253], probablement du fait des symptômes plus présents et de l'absence de bilan préopératoire à réaliser.

De plus, dans les stades précoces, sont réalisés un bilan d'extension ainsi qu'un bilan d'opérabilité complet avant toute décision de chirurgie : la durée de l'ensemble de ce bilan est responsable du délai de 5 semaines retrouvé entre le diagnostic et le traitement pour ces stades précoces.

Tableau 37: Comparaison des résultats d'études (délais de PEC)

Etude	Délais de prise en charge (semaines)
Lhaffiane	3,6
Salomaa	3
Gould et al	3
Powell et al	4
Leveque	5
Notre étude	3,2

II- Les facteurs de risque

1- Exposition au tabagisme passif

De nombreuses études se sont attachées à démontrer le caractère néfaste du tabagisme passif sur le non-fumeur, exposé à des milliers de carcinogènes contenus dans la fumée de tabac. Plusieurs méta-analyses ont été réalisées au cours des dernières décennies, démontrant progressivement un risque accru de développer un CBP par tabagisme passif en cas d'exposition de la part du conjoint, que ce soit l'épouse exposée au tabagisme actif du compagnon ou l'inverse, et sur les lieux de travail.

Un excès de risque de l'ordre de 20 % par rapport aux personnes non exposées est généralement noté (RR = 1,12-1,37)[16].

La méta-analyse de Hackshaw et al [30] en 1997 a regroupé 37 publications d'études épidémiologiques incluant 4 626 non-fumeurs vivant ou non avec des fumeurs.

L'objectif était l'estimation du risque relatif de survenue d'un cancer pulmonaire chez les non-fumeurs soumis à un tabagisme passif par rapport à celui des non-fumeurs non exposés. L'excès de risque de développement d'un cancer du poumon était de 26 % chez les non-fumeurs vivant avec un fumeur.

Ces hypothèses sont renforcées par la publication d'une étude européenne en 1998, conduite par le « Centre International de Recherche sur le Cancer » (CIRC), mettant en évidence une augmentation de 16 % du risque de cancer bronchique chez les non-fumeurs exposés au tabagisme de son conjoint [256].

Dans une étude effectuée par l'International Lung Cancer Consortium (ILCCO), l'excès de risque de CBP lié au tabagisme passif est confirmé (OR = 1,24, IC 95 % 1,12-1,37) et cette association est observée au différent type histologique (OR=1.35, 95 % CI: 1.23–1.48 pour l'adénocarcinome ; OR=1.36, 95 % CI : 1.17–1.58 pour le cancer épidermoïde), et le risque est augmenté avec la durée d'exposition, mais n'est pas influencé par le sexe [257].

Dans l'étude BioCAST un tabagisme passif a été plus fréquemment trouvé chez les femmes (64 % vs 38 %, $p < 0,0001$), la majorité des expositions étant documentées au domicile (59 %) plutôt que sur le lieu de travail (18 %).

Il faut également noter que l'exposition au tabagisme passif a débuté dans l'enfance dans 62 % des cas [308].

Différents auteurs retrouvent des chiffres concernant le risque de cancer bronchique lié au tabagisme passif très voisins.

Pour Sun, le tabagisme passif est responsable d'un excès de risque de 20 à 25 % [23].

Pour Toh et Wakelee, le risque est de 30 % chez les hommes et 20 % chez les femmes si l'exposition est domestique, de 12 à 19 % si l'exposition est professionnelle [19, 235].

Pour Boffetta, l'excès de risque est de 25 % si l'exposition est domestique et de 17 % si l'exposition est professionnelle [258].

Kreuzer et al, ont analysé l'impact du tabagisme passif professionnel dans une étude cas-témoins (3 723 hommes et 900 femmes atteints de cancer bronchique et 4 074 hommes et 1 094 femmes témoins).

Dans cette étude, le rôle du tabagisme passif professionnel est de 1.93[259].

Les études asiatiques retrouvent des niveaux plus élevés.

En effet, Zhong dans une cohorte de 504 femmes non-fumeuses atteintes de cancer bronchique comparées à 601 femmes non-fumeuses non malades, montre que les femmes asiatiques ont un risque augmenté de cancer bronchique via le tabagisme passif, avec un Odds Ratio de 1.1 [IC : 0.8-1.5] pour l'exposition domestique et Odds Ratio de 1.7 [IC : 1.3-2.3] pour l'exposition professionnelle [260].

D'autres auteurs mettent en évidence une notion de durée d'exposition au tabagisme passif. Hu dans son étude canadienne cas-témoins chez des femmes non-fumeuses (161 cas et 483 témoins) montre que l'exposition au tabagisme passif domestique et/ou professionnel est associée avec un risque de cancer bronchique, surtout si la durée d'exposition augmente (Odds Ratio de 0.7 [IC : 0.2-2.3], 1.2 [IC : 0.4-3.2] et 1.7 [IC : 0.7-3,9] pour 1-16 ans, 17-30 ans et plus de 31 ans d'exposition) mais ce risque n'est pas significatif [261].

Des méta-analyses ont conclu à une association causale entre une exposition passive à la fumée de tabac et le risque de CBP chez des non-fumeurs [30, 262].

Une analyse poolée a montré que pour un non-fumeur vivant avec un conjoint fumeur, l'excès de risque de CBP était de 24 % (IC95 % 13 %-36 %).

Après ajustement avec des facteurs confondants, il était de 26 % (IC95 % 7 %-47 %), avec une relation linéaire avec la quantité de cigarettes fumées par le partenaire et la durée d'exposition [30].

Dans l'étude d'A. Moumeni, le tabagisme passif est noté chez 78 malades.

Dans étude rétrospective H. L'youssefi d'une cohorte de 47 hommes et 30 femmes d'une moyenne d'âge de 61 ans, sans aucune habitude toxique, le tabagisme passif est retrouvé chez 12 patients (15 %)[263].

Dans l'étude de S. Fettouchi, d'une série de 77 femmes suivies pour un CBP de 1990 à 2004 l'exposition au tabagisme passif est retrouvée chez 27 femmes (35%) [239]

Dans notre étude l'exposition est essentiellement domestique et elle est nettement plus fréquente chez les femmes avec une différence très significative $P < 0,01$.

Tableau 38: Comparaison des résultats d'études (Tabagisme passif)

Etude	N	Durée d'exposition	Domestique N (%)		P	Professionnel N (%)		P/OR (IC 95%)
			H (%)	F (%)		H(%)	F(%)	
BioCast	334	< 20ans	14(24)	59(21)	p<0.001	8(13)	23(8)	0,827
		> 20ans	8 (13)	111(40)		3(5)	29(10)	
Hu	161	< 20ans	06 (3)					1,7 (0,7–3,9)
		> 20ans	55 (34)					
Moumeni	110	-	78					-
Lyoussefi	77	-	12 (15)					-
Fettouchi	77	-	27(35)					-
Clément Duchêne	67	-	0	11(34)		6(17)	11(34)	11.0 (3,4–35,4)
Kim	10644	< 20ans	1217 (11)		<0,001	1205 (11)		0.02
		> 20ans	1163 (10)			1192 (11)		
Notre étude	68	< 20ans	2 (25)	37 (61)	0,01	3(37)	4 (6)	0,001
		> 20ans	1 (12)	13 (21)		2(25)	1(2)	

2- Antécédents familiaux du cancer

Les données de la littérature montrent que sur les principales études de cohorte de cancers bronchiques, un antécédent familial de cancer bronchique (parents au 1^{er} degré) augmente le risque de cancer du poumon indépendamment du statut tabagique.

Parmi les facteurs incriminés, on peut trouver une susceptibilité différentielle aux carcinogènes en fonction d'un polymorphisme génétique touchant les mécanismes de détoxification (CYP1A1, GSTM1), de réparation de l'ADN et des voies inflammatoires. l'équipe de Nitadori rapporte un Hazard Ratio (HR) de 1,95 (IC95 % 1,31-2,88) en cas d'antécédent de cancer du poumon chez 102 255 personnes d'origine japonaise suivi pendant 13 ans [264].

Il existe de nombreux registres épidémiologiques sur les cancers (par exemple, le registre suédois des cancers).

À partir de 89000 cas de cancers bronchiques survenus en Suède entre 1958 et 1997, ils ont établi que le risque de cancer bronchique chez un parent de 1^{er} degré était de 1,9 (HR) [265].

Dans une autre étude, américaine, 806 patients et familles ont été inclus.

Cette étude montre qu'il existe un risque de cancer bronchique si des antécédents familiaux sont retrouvés (HR=1.85 [IC : 1.23-2.77], p=0.003).

Dans cette étude, ce risque n'existe pas pour les patients de moins de 55 ans (RR=0.79 [IC : 0.52-1.21], p=0.81) [266].

Dans une étude cas témoins chinoise Huan a retrouvé une augmentation de risque de CBP associé aux antécédents familiaux de cancers bronchiques OR, 3.21; p<0.001[267].

Brenner dans son étude canadienne cas témoins a observé une augmentation de risque de cancer bronchique de non-fumeurs aux antécédents familiaux de cancer de sujet de moins de 50 ans et le nombre de parents atteint (deux et plus) (OR 1.8, 95 % IC1.0-3.2,(p = 0.04))[240].

Une analyse poolé menu par le Consortium international du cancer du poumon (ILCCO) conclu a : Les personnes ayant un parent au premier degré atteint d'un cancer du poumon avaient un risque de cancer du poumon multiplié par 1,5, après ajustement pour le tabagisme et d'autres facteurs de confusion potentiels (IC à 95%: 1,39, 1,63).

L'association était la plus forte pour les personnes ayant des antécédents familiaux chez un frère ou une sœur, après ajustement (OR = 1,82, IC 95%: 1,62, 2,05)[115].

Mais cette association peut être le résultat d'expositions partagées aux autres facteurs de risque en particulier celle de l'environnement.

Dans le cadre de l'étude cas-témoins multicentrique du CIRC une recherche des antécédents familiaux de cancer bronchique menu en Europe de l'EST mis en évidence une augmentation de risque de cancer du poumon avec OR1,63 (IC 95%: 1,31-2,01) ; et le fait d'avoir au moins deux membres de la famille atteints d'un cancer du poumon augmentaient encore le risque de

cancer du poumon avec un OR de 3,60 (IC 95%: 1,56–8,31) mais cette association n'est pas significative pour le non-fumeur[268].

Dans l'étude cas témoin de L. Tse, 25 cas ont rapportés la notion d'une histoire familiale de cancer bronchique avec un OR 2,57 (1,15–5,73), cette association est plus significative avec une forte exposition aux facteurs environnementaux (radon, tabagisme passif et biocombustible) [269].

Dans notre étude les antécédents familiaux de cancer bronchique sont présent dans 25% des cas, cette association est significative pour les patients de ≤ 55 ans avec un $p < 0,02$ et un OR de 4,28 (IC 95%: 1,18-15,75).

Tableau 39 : Comparaison des résultats d'études (Antécédent familiaux)

Etude	N (%)	H/F	Poumon	OR (IC 95%)	Autre cancer
Tse	345	132/213	25	2,57 (1.15–5.73)	68
Brenner	156 (35)	46/110	8	1,8 (1,0-3,2)	53
Coté	3301 (13,5)		393	1,25 (1,03-1,52)	-
Huan	318	83/235	44	3.21 (1,89-5,46)	110
Nitadori	213 (26)	-	9	2,48 (1,27-1,84)	44
Lissowska	223 (8)		14	1,68 (0,83–3,37)	-
Notre étude	68	8/60	17(25)	4,28 (1,18-15,75)	182 (6)

3- Facteur reproductif féminins

Dans une analyse poolée incluant 9 études internationales menées au sein du consortium ILCCO ; n'a pas trouvé d'association significative entre l'âge de la puberté, le nombre d'enfants et le risque de survenue de cancer du poumon quel que soit le type histologique. Mais elle a trouvé une association négative et significative entre l'âge tardif à la ménopause naturelle et le risque relatif de survenue de cancer du poumon [270].

Dans la littérature, l'étude de Seow est la seule étude à avoir observé une association positive et significative, cette étude a montré qu'un âge tardif de la puberté était associé à une augmentation de risque relatif d'adénocarcinomes (OR 15 ans et plus vs moins de 15 ans : 1.4 [1.0-2.1]).

Dans l'étude de Seow, cette association est diminuait avec le nombre d'enfants (OR 5 enfants et plus vs 0 = 0.5 [0.3-0.7]) et particulièrement pour les adénocarcinomes (OR 5 enfants et plus vs 0 = 0.3 [0.2-0.6]) [107].

Zatloukal, dans son étude européenne (145 adénocarcinomes, 221 autres histologies et 1 624 témoins), montre que la quantité importante et la durée supérieure à 5 jours des menstruations jouent un rôle protecteur sur l'apparition d'un carcinome à grandes cellules ou d'un carcinome épidermoïde (OR=0.63 [IC : 0.40-0.99]) [271].

Une étude chinoise de Weiss comportant 71314 femmes âgées de 40 à 70 ans montre que le risque de cancer bronchique chez les femmes non-fumeuses diminue avec le nombre d'enfants (≥ 4 enfants) (HR=0.42 [IC : 0.19-0.9]), un âge tardif de ménopause (HR=0.60 [IC : 0.39-0.93]) et une vie reproductive longue (HR=0.59 [IC : 0.41-0.86]), et ceci est plus prononcé pour l'adénocarcinome [106].

Différentes études se sont intéressées à l'impact des traitements hormonaux substitutifs THS. Taioli et al, ont montré, dans leur revue de la littérature, une interaction entre le cancer bronchique et les THS (OR adénocarcinome et THS=1.7 [IC : 1.0-2.5), OR adénocarcinome=32.4 [IC : 15.9-665.3] chez les fumeuses et OR=13.1 [IC : 6.8-25.2] chez les non-fumeuses) [272].

Notre étude retrouve une prédominance des femmes ménopausées (76%), avec une menarche précoce (70%) et un nombre de grossesse > 05 enfants élevé (55%).

Tableau 40 : Comparaison des résultats d'études (Facteurs productifs)

étude	N (%)	Ménarche tardive % OR (IC 95%)	Ménopause >50 % OR (IC 95%)	Nombre d'enfant>5 % OR (IC 95%)
Seow	189 (63)	59 1,27 (0,94-1,72)	50 0,85 (0,62-1,16)	34 0,51 (0,30-0,86)
Papadopoulos	388 (18)	16 1,01 (0,94-1,08)	17 0,96 (0,93-0,99)	15 0,93 (0,86-1,00)
Zatloukal (ADK)	50 (34,5)	- 1,16 (0,78 -1,71)	- 0,69 (0,46 -1,04)	- 1,08 (0,75-1,55)
Weiss	220	66 1,12 (0,82-1,54)	33 0,72 (0,47, 1,10)	15 0,45 (0,22-0,93)
Notre étude	68	30 -	62 -	55 -

4- Expositions professionnelles chez les non-fumeurs

Les expositions professionnelles peuvent également être une cause de cancer bronchique chez les non-fumeurs, mais il faut noter que peu d'études ont été réalisées chez ce groupe de patients.

Dans les articles de Sun, Toh et Wakelee, les principales expositions professionnelles sont l'amiante, le radon, l'arsenic, le chrome, le nickel [19, 23, 235].

Pour Neuberger, les hommes ont plus d'expositions professionnelles [273].

En 2010, Boffetta [274] a estimé que la fraction de risque attribuable aux expositions professionnelles était de 6,5 % chez les femmes en France.

Pohlbeln, dans son étude sur 12 pays européens, ayant inclus 650 cas de non-fumeurs (509 femmes et 141 hommes) et 1 542 témoins (1 011 femmes et 531 hommes), montre que l'adénocarcinome est la principale histologie pour les 2 sexes.

De plus, les expositions professionnelles avérées ou suspectées concernent plus souvent les hommes.

Chez les non-fumeurs, 28 % des hommes et 9 % des femmes sont exposés à des cancérigènes professionnels connus (OR=1.52 [IC : 0.78-2.97] versus 1.5 [IC : 0.49-4.53]), mais sans relation dose-effet.

Cette étude montre aussi que les patients ont été exposés à des cancérigènes professionnels suspectés comme étant agents cancérigènes (OR= 1.05 [IC : 0.60-1.83] chez les hommes versus 1.69 [IC : 1.09-2.63] pour les femmes) [275].

Cependant, il existe peu d'expositions chez les femmes non-fumeuses et actuellement des études analysant les relations entre tabagisme passif chez les femmes et expositions professionnelles sont en cours.

Dans l'étude BIOCAST un groupe de 384 patients nouvellement diagnostiqués avec un CBP, a été évalué pour les principaux facteurs de risque ; un nombre significatif de patients (13 %) ont été exposés à un carcinogène professionnel, une différence notable étant observée selon le sexe, 35 % des hommes pour seulement 8 % des femmes rapportant ce type d'exposition ($p < 0,0001$) ; les 4 principaux toxiques recensés étaient, par ordre de décroissance, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (9 %), l'amiante (7 %), les dérivés de la silice (4 %) et le diésel (2 %) [308].

En Algérie très peu d'informations chiffrées disponibles sur le cancer professionnel

Une enquête descriptive : octobre 2000 - juin 2004 ; 354 cas de CBP prouvés (324 Hommes et 30 Femmes).

Méthode : questionnaire et liste chronologique des postes occupés (type, durée).

93 sujets (26%) exposés à des cancérigènes du groupe 1 de CIRC

Dans l'étude d'A. Moumeni l'exposition professionnelle a été présente chez 08 malades sur les 110 malades de cohorte [238].

Dans notre série, on ne retrouve pas de notion d'exposition professionnelle en relation avec la nature de notre cohorte dominée par des femmes dont presque la quasi-totalité n'a pas de vie professionnelle.

5- Effet des expositions environnementales chez les non-fumeurs

La pollution atmosphérique appartient à la catégorie des cancérogènes certains pour le poumon du CIRC[84].

La pollution atmosphérique est responsable d'environ 2 % des cancers bronchiques

La pollution est habituellement divisée en pollution gazeuse (oxydes de soufre, d'azote...) et particulaire (PM 10 et PM2.5) qui sont toutes les deux impliquées dans la cancérogenèse pulmonaire.

Une méta-analyse réalisée en Europe sur 17 cohortes et qui comprend environ 300 000 personnes démontre une forte association entre l'exposition aux particules et l'augmentation de la survenue de cancers pulmonaires notamment des adénocarcinomes.

De plus, 12.8% des décès liés aux cancers pulmonaires seraient imputables à l'exposition aux particules fines[276].

Le diesel fait partie de la pollution particulaire.

Ainsi chaque incrément de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentration de PM2.5 dans l'air augmenterait de 14% le risque de cancer broncho-pulmonaire aux États-Unis.

À l'inverse, la réduction des émissions de PM 2.5 augmenterait l'espérance de vie (toute cause) de 0,61 ans pour chaque diminution de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [277].

En Europe, l'étude ESCAPE a montré que le risque de CBP augmentait de 22% pour chaque incrément de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans l'air de la concentration des PM10[278].

Une large étude prospective dans 10 pays européens (Enquête prospective européenne sur le cancer et la nutrition) (N = 520 000) a montré qu'il existait un risque de cancer bronchique de 1.3 soit 5 à 7 % des cancers bronchiques liés à la pollution atmosphérique en relation avec le trafic routier intense [278].

Une analyse poolée d'études cas-témoins a rapporté que l'exposition cumulative au diesel était associée à un risque accru de CBP (RR 1,31 (IC95 % 1,19-1,43)) et avec une relation dose-réponse significative (valeur $p < 0,01$) [279].

Le radon serait responsable d'environ 10 % des cancers bronchiques.

Les données de base de 13 études cas-témoins conduites dans neuf pays (Allemagne, Autriche, Espagne, Finlande, France, Italie, République tchèque, Royaume-Uni et Suède) et concernant 148 cas et 14 208 témoins ont été rassemblées.

Les concentrations de radon dans les habitations ont été mesurées à l'aide de dosimètres mesurant le radon dans l'air.

La période d'exposition retenue était la période des 5 a35 années avant inclusion dans l'étude. L'exposition moyenne au radon est de 104 Bq/m³ chez les cas et de 97 Bq/m³ chez les témoins.

Le risque relatif ajuste sur l'étude, l'âge, la région et le tabagisme actif (25 catégories) est estime a1, 08 (IC 95 % : 1,03–1,16) pour une augmentation de 100 Bq/m³ [280].

La relation exposition réponse apparait cohérente avec un modèle linéaire sans seuil et reste significative ($p = 0,004$) lorsque l'analyse est restreinte aux concentrations inférieures a 200 Bq/m³.

Lorsque les non-fumeurs sont considérés séparément le risque relatif est de 1,11 (IC 95 % :1,00–1,28) pour une augmentation de 100 Bq/m³ et il n'y a pas d'évidence qu'il soit fonction de l'âge, du sexe ou du tabagisme du conjoint.

Cette étude conjointe européenne confirme l'existence d'une augmentation faible, mais statistiquement significative du risque de cancer du poumon avec l'exposition domestique au radon ainsi que la validité des extrapolations effectuées à partir des résultats obtenus chez les mineurs.

Dans notre étude, la moitié de nos patient 54 % sont exposés de façon durable aux polluants atmosphériques essentiellement aux émissions diesel surtout dans les zones urbaines ou le trafic routier est intense.

6- La pollution domestique

A- Les habitudes de cuisson des aliments.

Dix-sept études cas-témoins ont mis en évidence une relation significative entre l'exposition aux vapeurs d'huile de cuisson et cancer de poumon[281].

Deux de ces études retrouvent une relation dose-effet entre l'exposition aux vapeurs d'huile de cuisson (exprimée en plat-années) et l'incidence du CBNF [282, 283].

En effet, les aliments sont frits et produisent alors des HAP.

Dans l'étude BIOCAST, l'exposition aux huiles de cuisson est significativement plus fréquente chez les femmes que chez les hommes avec un taux d'exposition de 41% chez les femmes [308].

Dans l'étude de Hu ayant inclus des femmes non-fumeuses, avec 161 cas et 483 témoins, un risque de cancer bronchique est établi en relation avec les habitudes de cuisson des aliments (OR=2.4 [IC : 1.3-4.4]) [261].

Dans notre étude toutes les patientes sont exposées dans leur vie à l'huile de cuisson, avec une durée moyenne d'exposition de 10 ans contrairement aux hommes qui n'ont jamais exposé.

B- Les expositions domestiques au biocombustible

La pollution domestique est, elle aussi, inscrite sur la liste des cancérogènes certains du CIRC. Il s'agit : de l'exposition aux fumées issues de la combustion des combustibles solides (bois, charbon, déchets,...) utilisés pour le chauffage et la cuisine [284].

Le biocombustible est l'énergie la plus économique, c'est pourquoi elle reste si largement utilisée ; près de 2,4 milliards d'individus vivent dans des foyers où l'énergie utilisée pour cuisiner et se chauffer est tirée de la combustion de la biomasse.

Le taux d'exposition maximal dans l'environnement intérieur défini par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2006 (soit $50\mu\text{ g}/\text{m}^3/24\text{ h}$ pour les particules de moins de $10\mu\text{m}$ et $25\mu\text{ g}/\text{m}^3/24\text{ h}$ pour celles inférieures à $2,5\mu\text{ m}$) est souvent largement dépassé avec des concentrations dépassant les $2000\mu\text{g}/\text{m}^3/24\text{h}$.

En Europe, le risque de CBP augmenterait de 22 % chez les individus exposés aux fumées domestiques dans une étude du CIRC [43].

En chine la pollution domestique est un facteur de risque reconnu de CBP chez des femmes asiatiques non-fumeuses.

Une méta-analyse rapporte, après exposition au charbon domestique, un OR de 1,83 (IC95 % 0,62-5,41) [283].

L'effet carcinogène est lié à la combustion de charbon ou de bois dans des maisons mal ventilées.

Une étude européenne comprenait 2 861 cas et 3 118 contrôles recrutés entre 1998 et 2002 a démontré une association significative entre cancers du poumon et l'exposition aux

combustibles solides avec un OR 1,22 (IC 95%: 1,04, 1,44) pour la cuisson ou le chauffage, 1,37 (IC à 95%: 0,90, 2,09) pour le combustible solide destiné uniquement à la cuisson.

Ce risque augmente aussi avec la durée d'exposition, mais diminue aussi avec le passage à un autre mode de combustion (gaz ou électricité) mais ce risque est non significatif pour les non-fumeurs avec un OR 1.04 (0.61, 1.75) [284].

Une méta analyse de l'étude GBD 2010 a démontré une relation entre cancers bronchiques et l'utilisation de biocombustible avec un OR de 1.17 et ce risque est plus significatif pour les femmes (IC 95% 1.01 to 1.37) [285].

Dans une étude cas-témoin de 67 femmes atteintes d'un cancer du poumon, Il y avait 50 femmes non-fumeuses (74,6 %) et 17 fumeuses (25,4 %) ; le risque attribuable au biocombustible est très important chez les non-fumeuses avec un OR de 5.33 (1.7-16.7).

Dans l'analyse de régression logistique multi variée, l'exposition au biocombustible était toujours significative avec un OR de 3,59 (IC à 95%: 1,07-11,97) même après ajustement pour le tabagisme et le tabagisme passif [90].

Une analyse poolée d'études cas-témoins de l'ILCCO a rapporté une augmentation de risque de CBP pour les utilisateurs de charbon en Asie (OR = 4.93; 95% CI, 3.73–6.52) et les utilisateurs de bois en Europe (OR = 1.21; IC 95% 1.06–1.38), dans la cohorte des non-fumeurs (645) essentiellement des femmes le risque est aussi significatif avec un OR =1.65 (1.41–1.93) [286].

Dans l'étude cas témoin de N. Malats menée en Europe et au Brésil, l'utilisation prolongée de plus de 20 ans de bois pour le chauffage et dans la cuisine augmente le risque de CBP avec un OR =2.50 (1.00 to 6.25) [287].

Dans l'étude descriptive de E. Hernandez-Garduno, d'une cohorte de 113 femmes non-fumeuses avec un cancer bronchique retrouve une association significative entre l'utilisation prolongée de plus de 50 ans et pas pour les courtes périodes même après ajustement sur l'âge, l'exposition au tabagisme passif avec un OR =1.9 (1.1 to 3.5) [288].

Une méta-analyse comprenait des études menées en Chine, à Taiwan, au Japon, en Inde, au Mexique, au Maroc, aux États-Unis et au Canada, ainsi qu'une étude menée conjointement dans sept pays européens (République tchèque, Hongrie, Pologne, Roumanie, Russie, Slovaquie et le Royaume-Uni) retrouve que le risque chez les utilisateurs de biocombustibles est supérieur à 70% (95% CI 50–94%) par rapport aux non utilisateurs[289].

Dans l'étude BioCast l'exposition aux fumées de combustibles solides utilisés pour le chauffage ou la cuisine est similaire dans les deux sexes avec un taux de 21%[308].

Dans l'étude d'A. Moumeni la notion de combustion traditionnelle est retrouvée chez 38 de 108 patients de cohorte soit 35% des cas[238].

Dans notre série, on retrouve une notion d'exposition chez 42% des patients.

Tableau 41: Comparaison des résultats d'études (Biocombustible)

Etude	N (%)	Chauffage (%)	Cuisson (%)	OR (IC 95%)
BIOCAST	334	80		NS
Moumeni	110	34,5		-
Hosgood	989 (19,4)	65,2		1,65 (1,41–1,93)
Lissowska	223 (7,8)	88,7	80,5	1,04 (0,61-1,75)
Malats	122	40		2,50 (1,00 – 6,25)
Hernandez- Garduno	113	-	68,1	1,9 (1,1 – 3,5)
Notre étude	68	43	36	-

7- Effet des antécédents de pathologies respiratoires

Les pathologies respiratoires comme la BPCO, la tuberculose, la fibrose pulmonaire, les pneumonies ou l'asthme sont associées avec un risque augmenté de cancer bronchique [23]. L'existence d'une bronchite chronique obstructive est un facteur de risque du cancer bronchique.

Le risque relatif, tenant compte de la consommation tabagique cumulée et de l'âge, varie de 2,5 à près de 5, dépendant du degré d'obstruction bronchique.

Il est en particulier de 2,1 [1,3-3,5] parmi les sujets dont le volume expiratoire maximal-seconde (VEMS) est inférieur à 84,5 % de la théorique (quartile inférieur) en comparaison aux sujets dont le VEMS était supérieur à 103,5 % (quartile supérieur).

Une analyse de cohorte au Taiwan a rapporté un RR de CBP associé aux antécédents de tuberculose pulmonaire de 3,32 (IC95 % 2,70-4,09), après ajustement avec des variables démographiques et de comorbidités [290].

Liang et al. ont rapporté une méta-analyse incluant les données de 37 études cas-témoin et de quatre études de cohorte pour clarifier le lien entre tuberculose et développement ultérieur de cancer bronchique, et ont trouvé une association significative uniquement avec le cancer de type adénocarcinome (RR = 1,6, 95 % CI = 1,2—2,1) [291].

Une récente méta-analyse sur le CBP et l'asthme a rapporté un risque très significatif (OR = 1,44; IC 95% 1,31–1,59; P < 0,00001) même chez les non-fumeurs[292].

Dans une méta-analyse, un risque élevé de cancer du poumon était observé pour la BPCO, l'emphysème, l'asthme et la tuberculose indépendamment de tabagisme avec RR très significatif pour la pneumonie 1,36 (IC 95%: 1,10, 1,69) et la tuberculose 1,90 (IC 95%: 1,45, 2,50) chez les non-fumeurs[293].

Dans l'étude cas témoins canadienne de Brenner, l'association cancer bronchique et antécédents de maladies respiratoires est non significative [240].

La méta-analyse SYNERGY a retrouvé un lien positif entre l'asthme, l'emphysème et le cancer du poumon avec un odds ratio [OR], 1,33; intervalle de confiance [IC] à 95%, 1,20 à 1,48 [294].

Dans l'étude de BIOCAST, près d'un tiers de l'ensemble de la cohorte a au moins un antécédent personnel de pathologie respiratoire [308].

Nos résultats sont comparables à celles de la littérature avec un taux d'antécédents de TBC estimé à 10 % des cas, 24 % de nos patients sont suivis et traités pour l'asthme soit le tiers des cas.

Tableau 42: Comparaison des résultats d'études (maladies respiratoires)

Etude	Asthme N (%)	OR (95% CI)	TBC N (%)	OR (IC 95%)
BIOCAST	50 (13)		3 (28)	-
Yu	-	-	100	3.32 (2.70–4.09)
Brenner	23 études	0,99 (0,67-1,45)	11 études	1.90 (1.45, 2.50)
Brenner ¹	16 (10)	1.0 (0.5-1.9)	3 (02)	2.2 (0.4-12.5)
Qu	04 études	1.28 (1.10–.50)	-	-
Notre étude	16 (24)	-	7 (10)	-

III- Association entre localisation tumorale et facteurs de risque

Peu d'études existent dans la littérature sur les facteurs pouvant influencer la localisation des cancers bronchiques.

Une étude américaine sur 456 cancers bronchiques de stades I et II a mis en évidence que le tabac est fortement associé aux lobes supérieurs ($p=0.07$) [295].

Une autre étude du même auteur a inclus 217 patients, cette étude montre que le type histologique est associé avec la localisation tumorale.

En effet les carcinomes à petites cellules et les carcinomes épidermoïdes sont plus souvent de localisation centrale (92 % et 82 % respectivement) que les adénocarcinomes (48 %), $p<0.0001$, de même, le tabagisme est associé à des localisations centrales dans 74 à 80 % des cas ($p=0.047$) [296].

Il est certain que ces résultats pourraient impliquer des attitudes différentes dans le dépistage selon la localisation tumorale.

L'étude de Lee B, retrouve que les patients avec une localisation supérieure avaient plus souvent une histoire familiale de cancer bronchique (24.8 % versus 12.5 %, $p=0.02$), avaient plus d'exposition au tabac (58.6 paquets-années versus 49.9 paquets-années, $p<0.03$) et moins de temps de sevrage (8.5 ans versus 10.4 ans, $p=0.10$) et plus d'exposition à l'amiante (14.5 % versus 4.4 %, $p=0.01$) par rapport aux localisations aux lobes inférieurs[297].

Dans notre étude l'adénocarcinome est associé significativement avec l'atteinte périphérique avec un $P<0,03$.

Le tabagisme passif et sa durée n'influencent pas la topographie tumorale.

IV- Analyse de la survie

Il est souvent rapporté que les sujets non-fumeurs porteurs d'un CBP présentent une meilleure survie comparativement aux fumeurs, et ceci indépendamment du stade, du traitement, des facteurs de comorbidités et d'autres facteurs pronostiques connus.

L'étude de Subramanian et al ne rapporte pas de différence de survie par comparaison de 254 sujets non-fumeurs et fumeurs (associés notamment en fonction du sexe, de l'histologie et du stade) [240].

Des tests multi variés ont montré que le traitement proposé, l'état général, le stade tumoral étaient des variables indépendantes pour la survie des patients non-fumeurs avec un CBP[224].

Une large étude rétrospective chinoise des CPC suggèrent que la SSP et la SG est statistiquement significatives chez les non-fumeurs[298].

Dans l'étude de Nordquist et al, l'analyse multi variée des patients porteurs d'un adénocarcinome de stades I-IV retrouve le statut non-fumeur comme facteur pronostique indépendant d'une meilleure survie (survie à 5 ans de 23 % pour les sujets non-fumeurs vs 16% pour les sujets fumeurs)[18].

Deux grandes cohortes d'études sur la prévention du cancer de l'American Cancer Society 1959-1972 (CPS-I) et 1982-2000 (CPS-II) retrouve un taux de de décès par cancer du poumon chez les hommes normalisés selon l'âge plus élevé que les femmes (CPS-I: rapport de risque [HR] = 1,52, confiance à 95 % intervalle [IC] = 1,28 à 1,79; CPS-II: HR = 1,21, IC 95 % = 1,09 à 1,36) [299].

Dans une étude rétrospective canadienne, l'analyse de la survie retrouve une association significative entre une meilleure moyenne de survie globale et les facteurs suivants :présence des mutations (HR = 0,59; IC 95 %: 0,44-0,79; $p < 0,001$), le stade précoce ($p < 0,001$), l'histologie de l'adénocarcinome ($p = 0,012$), un bon indice de performance ($p < 0,001$) et l'utilisation d'un traitement ciblé ($p < 0,001$)[300].

Dans l'étude rétrospective brésilienne de Zamboni et al, les femmes ont une meilleure survie que les hommes (9,6 mois contre 6,9 mois ; $p = 0,023$).

Les traitements non chirurgicaux ($p < 0,001$), les indices de performance 2-4 ($p = 0,038$) et les stades III à IV ($p < 0,001$) étaient associés à une survie globale plus médiocre[225].

Viñolas et al ont mené une étude épidémiologique multicentrique prospective qui retrouve une meilleure survie globale moyenne chez les femmes non-fumeuses avec un EGFR muté comparativement à celles sans mutation ou mutation indéterminée soit 25,6 (22,0 à 29,1), 16,2 (13,5 à 18,9) et 18, 1 (11,6-24,6) mois, respectivement [301, 302].

En 2017, Cho et al ont publié une étude rétrospective, l'adénocarcinome était le cancer du poumon le plus fréquent chez les non-fumeurs (89,8%; 39,2% au stade IV), le statut de non-

fumeur était associé à une survie plus longue (taux de survie global à 02 ans était de 75,8% vs 49,8% chez les fumeurs $p < 0,001$) [303].

Kim et al ont trouvé une association entre meilleures survies et l'âge jeune, un stade localisé, l'adénocarcinome, une mutation de l'EGFR et le statut de non-fumeur (HR 2,374; IC 95%: 1,496-3,769; $p > 0,001$) [304].

Dans l'étude de Ferketich qui évaluer la survie dans une cohorte selon le statut tabagique retrouve une meilleure survie tous stades confondus chez les non-fumeurs [305].

Clément Duchêne dans une étude prospective américaine de 3,410 patients suivi pour un CBP, retrouve une survie réduite dans le cohorte des non-fumeurs est associée aux comorbidités, état général altéré, stade avancée et histologie indifférencié [306].

Les facteurs explicatifs évoqués sont l'état de santé au moment du diagnostic est potentiellement meilleur chez les femmes [226] ; Un moindre tabagisme (ancien) chez les femmes et une plus forte proportion de non-fumeurs chez les femmes, induisent de moindres comorbidités [227].

Notre analyse de survie retrouve une survie moyenne 15,4 mois (03 - 24).

Cette survie est raccourci par le stade IV ($P < 0,05$), l'état général altéré, les localisations hépatiques ($P < 0,08$), et améliorée par le type histologique adénocarcinome ($p < 0,03$) la radiothérapie RCC ($P < 0,01$), et une bonne réponse thérapeutique ($P < 0,01$).

Tableau 43: Comparaison des résultats d'études (survie)

	N	Age	Femme %	Tabagisme Passif %	ADK %	EGFR m %	Stade VI %	Survie (Mois)
Ferketich	618	61.3	65,7%	-	82	-	56	19,6
zamboni	462	67.3	66,5%	-	63,8	-	58	8,3(3.9-19.1)
Vinolas	804	68.4	100%	38.3	83,4	46.9	62,1	25.6 (22-29.1)
Parente-l	396	72.8	64,6%	-	55,6	-	61,4	7.7
Cho	707	65	83,7	-	89,8	57,8	39,2	75,8% à 02ans
Clément Duchêne	274	-	62,5	-	61,3	-	46,3	16,3 (3,7-79,5)
Notre étude	68	59,8	88	82	75	34	74	15,4 (3 - 24)

V- *Limites et avantages de l'étude*

Notre étude comprend certaines limites.

La principale faiblesse de cette étude est l'absence de groupe témoin dans le protocole (fumeurs).

Dans notre série de patients, le nombre est peu important (68 patients) par rapport aux études de la littérature.

L'analyse en sous-groupe amène bien souvent à traiter avec de très petits effectifs, ce qui affecte grandement la valeur des tests statistiques.

Ces très petits effectifs ne permettent pas l'utilisation des techniques d'analyse multi variée quand ce n'est pas la validité même des analyses univariées.

Cela pourrait induire un biais de sélection et ainsi un biais dans la classification des expositions au tabagisme passif et aux différents cancérigènes.

Une autre difficulté est représentée par le fait qu'un individu donné peut être exposé à plusieurs facteurs de risque au cours de sa vie.

Il faut également noter que la totalité des expositions aux facteurs de risque était déclarative par le patient, ces expositions ne pouvaient être contrôlées par des mesures biologiques (lorsqu'elles existent).

Manque d'exhaustivité dans l'étude des biomarqueurs qui est limité initialement à l'EGFR.

Par contre, nous avons en effet pris toutes les mesures possibles pour n'inclure que des individus strictement non-fumeur au sens de la définition.

Cette étude est multicentrique d'échelle nationale représentative de la population algérienne.

A permet de confirmer certaines données épidémiologique sur le CBNF à savoir la prédominance féminine, le profil histologique et moléculaire particulier, de même que le rôle de l'exposition au tabagisme passif et aux fumées domestiques, et à certaines pathologies respiratoires.

Cette cohorte est une cohorte âgée, ainsi certaines différences mises en évidence ont une explication sociologique et reflète les habitudes passées de la société comme le tabagisme passif de l'épouse était sociologiquement déterminé par le tabagisme actif de l'époux, l'utilisation à grande échelle des biocombustibles dans une époque révolue.

D- CONCLUSION et PERSPECTIVES

Notre étude confirme certaines spécificités du cancer bronchique chez les non-fumeurs, comme la prédominance des femmes dans cette population et la présentation histologique sous la forme d'un adénocarcinome et la fréquence des mutations moléculaires essentiellement l'EGFR.

De plus, dans cette population particulière des non-fumeurs, notre étude montre que les facteurs de risques les plus importants sont les expositions au tabagisme passif et aux biocombustibles.

Notre analyse de la survie confirme les facteurs pronostiques connus comme l'âge, le stade TNM, la performance status comme des facteurs influençant la survie.

Notre analyse des facteurs pouvant influencer la localisation tumorale confirme l'effet du type histologique sur les tumeurs de localisation périphériques.

Toutes ces conclusions sont à prendre en compte sur le plan thérapeutique.

Au terme de ce travail plusieurs perspectives sont à entrevoir :

Elaborer un questionnaire standardisé, permet d'identifier les facteurs de risque de cancer bronchique autres que le tabac.

Agir selon les axes stratégiques de plan national 2015-2019 pour :

La réduction des inégalités des risques génétiques ou comportementaux (programme de prévention et de dépistage), inégalités des parcours de prise en charge (manque des moyens diagnostics, des traitements et de suivis).

Par la définition d'une stratégie de lutte contre les facteurs de risques ;

a- Lutter contre le tabagisme par

Durcir les lois et appliquer les lois existantes : La loi 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, modifiée et complétée, prévoit une disposition relative à la protection contre l'exposition à la fumée.

Protéger les personnes présentes contre le tabagisme passif par l'Interdiction de fumée au travail et dans les lieux publics (gares, restaurants, etc.).

Campagnes d'information à l'intention du grand public (radio, télévision, affichage...) réussissent à réduire la proportion de fumeurs dans une population donnée.

Interdire la publicité, même indirecte dans les médias, mais aussi dans la vie de tous les jours.

b- L'exposition professionnelle

Renforcer le suivi médical préventif pour les travailleurs exposés aux agents cancérigènes professionnels (amiante, produits chimiques et agents physiques) et assurer une réparation au titre des maladies professionnelles ou d'affections de longue durée.

Renforcer et mettre en application les bonnes pratiques de protection en milieu professionnel.
Engager un programme de dépistage des cancers professionnels parmi les populations exposées dans le cadre des visites de la médecine du travail.

c- L'utilisation des biocombustibles

Le développement des zones rurales par l'utilisation de combustibles propres tels que le gaz naturel ou le gaz de pétrole liquéfié, ainsi que l'éclairage par l'électricité solaire.

Contrôler et limiter l'utilisation de biocombustible dans le domaine de restauration.

d- La pollution atmosphérique

Le contrôle de la qualité de l'air, par des législations rigoureuses contre les différents modes de pollution qu'il soit industriel, émission des moteurs ou agricole.

Encourager le développement des énergies renouvelables.

Lutter contre la déforestation (incendie, urbanisation) par des programme nationale de plantation des arbres.

Encourager l'industrie de recyclage.

Et l'optimisation des parcours de soins des patients

Les délais doivent être optimisés afin de ne pas retarder le début du traitement, ce qui pourrait aggraver la progression du cancer, le statut OMS du patient et son état psychologique du fait de l'attente entre les différentes étapes de la prise en charge.

La généralisation de la pratique pluridisciplinaire garante de la qualité des soins et de la qualité de la décision médicale.

L'Installation des laboratoires de référence d'analyses moléculaires régionales pour identifier les mécanismes de carcinogénèse et les particularités biologiques, moléculaires et génétiques du cancer du poumon« cartographie biologique », afin de permettre de réelles stratégies thérapeutiques individualisées.

La prise en compte de certains facteurs cliniques comme l'exposition au tabac ou du type histologique, certains marqueurs tels que la recherche de mutations de l'EGFR constitue une étape primordiale dans le processus d'individualisation thérapeutique.

E- BIBLIOGRAPHIE

1. **Bray, F**, et al. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018.
2. **Ferlay, J**, et al. *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012*. Eur J Cancer, 2013. 49(6): p. 1374-403.
3. **Parkin, D.M**, et al. *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. 55(2): p. 74-108.
4. **Debieuvre, D**, et al. *Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux*. Revue des Maladies Respiratoires, 2014. 31(9): p. 805-816.
5. **Rice, T**. *Anatomy of the lung*, in *Thoracic surgery*. 2002, Churchill Livingstone Philadelphia.
6. **Boyden, E.A.**, *Segmental anatomy of the lungs. A study of the patterns of the segmental bronchi and related pulmonary vessels*. The Blakiston Division, 1955: p. 185-200.
7. **Weibel, E.R**, A.F. Cournand, and D.W. Richards. *Morphometry of the human lung*. Vol. 1. 1963: Springer.
8. **Travis, W.D**, et al. *The IASLC lung cancer staging project*. Journal of Thoracic Oncology, 2016.
9. **Hamdi-Cherif, M**, et al. *Le cancer à Sétif, Algérie, 1986–2010* Journal Africain du Cancer, 2014. 6(3): p. 166-173.
10. **Hamdi-Cherif, M**, et al. *Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014*. J Cancer Res Ther, 2015. 3(9): p. 100-104.
11. **Ammour, F. Z**. Fouatih, and L. Mokhtari. *Le registre du cancer d'Oran, seize années d'enregistrement*. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 2014. 62: p. S213.
12. **Hammouda, D**. *Institut national de sante publique, alger (2007) registre des tumeurs d'alger: msprh/insp*. Rapport d'activites.
13. **Lortet-Tieulent, J**, et al. *Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010*. European Journal of Cancer, 2015. 51(9):
14. **Jemal, A**, et al. *Higher Lung Cancer Incidence in Young Women Than Young Men in the United States*. New England Journal of Medicine, 2018. 378(21): p. 1999-2009.
15. **McCarthy, W.J**, et al. *Chapter 6: Lung cancer in never smokers: epidemiology and risk prediction models*. Risk Anal, 2012. 32 Suppl 1: p. S69-84.
16. **Samet, J.M**, et al. *Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors*. Clin Cancer Res, 2009. 15(18): p. 5626-45.
17. **Thun, M.J**, et al. *Lung Cancer Occurrence in Never-Smokers: An Analysis of 13 Cohorts and 22 Cancer Registry Studies*. PLoS Medicine, 2008. 5(9): p. e185.
18. **Nordquist, L.T**, et al. *Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung*. Chest, 2004. 126(2): p. 347-51.
19. **Wakelee, H.A**, et al. *Lung Cancer Incidence in Never Smokers*. Journal of Clinical Oncology, 2007. 25(5): p. 472-478.
20. **Couraud, S**, et al. *Lung cancer in never smokers – A review*. European Journal of Cancer. 48(9): p. 1299-1311.

21. **Locher, C**, et al. *Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies*. Lung Cancer, 2013. 81(1): p. 32-8.
22. **Locher, C**, et al. *Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies*. Lung Cancer, 2013. 81(1): p. 32-38.
23. **Sun, S. J.H.** Schiller, and A.F. Gazdar. *Lung cancer in never smokers--a different disease*. Nat Rev Cancer, 2007. 7(10): p. 778-90.
24. **Simonato, L**, et al. *Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter- country heterogeneity*. International Journal of Cancer, 2001. 91(6)
25. **Humans, I.W.G.o.t.E.o.C.R.t., W.H.** Organization, and I.A.f.R.o. Cancer, *Tobacco smoke and involuntary smoking*. Vol. 83. 2004: Iarc.
26. **Wirth, N**, et al. *Tabagisme: de la prévention au sevrage*. Revue des maladies respiratoires, 2004. 21(6): p. 1197-1201.
27. **Aligne, C.A.** and J.J. Stoddard. *Tobacco and children: an economic evaluation of the medical effects of parental smoking*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 1997. 151(7): p. 648-653.
28. **Blondel, B.** *La situation périnatale en France. Evolution entre 1981 et 1995*. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1997. 26: p. 770-780.
29. **Smith, G.D.** *Effect of passive smoking on health*. 2003, British Medical Journal Publishing Group.
30. **Hackshaw, A.K., M.R.** Law, and N.J. Wald. *The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke*. Bmj, 1997. 315(7114): p. 980-988.
31. **Health, U.D.o.** and H. Services. *The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General*. Centers for Disease Control and Prevention, Office on Smoking and Health, 2006. 709.
32. **Steenland, K.**, et al. *Review of occupational lung carcinogens*. American journal of industrial medicine, 1996. 29(5): p. 474-490.
33. **Siemiatycki, J**, et al. *Listing occupational carcinogens*. Environmental health perspectives, 2004. 112(15): p. 1447-1459.
34. **Cancer, I.A.f.R.o.** *Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–105*. France: World Health Organization, 2012.
35. **Wild, P., E.** Bourgkard, and C. Paris. *Lung cancer and exposure to metals: the epidemiological evidence*, in *Cancer Epidemiology*. 2009, Springer. p. 139-167.
36. **Imbernon, E.**, et al. *Estimation du nombre de cas de cancers attribuables à des facteurs professionnels*. Archives des maladies professionnelles et de médecine du travail, 2003. 64(6).
37. **Rushton, L. S.** Hutchings, and T. Brown. *The burden of cancer at work: estimation as the first step to prevention*. Occupational and environmental medicine, 2008. 65(12): p. 789-800.
38. **Doll, R.** and R. Peto. *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1981. 66(6): p. 1192-1308.
39. **Rushton, L.**, et al. *Occupation and cancer in Britain*. British Journal of Cancer, 2010. 102(9).
40. **Doll, R.** *Mortality from lung cancer in asbestos workers*. British journal of industrial medicine, 1955. 12(2): p. 81.
41. **HIGGINS, I**, et al. *HUEPER, WC Occupational and Environmental Cancers of the Respiratory*

- System*. Journal of Occupational Medicine, 1984. 26(3): p. 209-214.
42. **Tomatis**, L, et al. *Evaluation of the carcinogenicity of chemicals: a review of the Monograph Program of the International Agency for Research on Cancer (1971 to 1977)*. Cancer Research, 1978. 38(4): p. 877-885.
43. **Pairon**, J, et al. *Occupational respiratory cancers*. Revue des maladies respiratoires, 2008. 25(2).
44. **Pairon**, J.-C., et al. *Les cancers professionnels: Aspects spécifiques selon les groupes professionnels*. 2001.
45. **Bolck**, F. *Man-Made Mineral Fibres and Radon IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 43 World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC, Lyon, France (1988)*.
46. **Langrdd**, S. *One hundred years of chromium and cancer: a review of epidemiological evidence and selected case reports*. American journal of industrial medicine, 1990. 17(2): p. 189-214.
47. **Tokar**, E.J. L. Benbrahim-Tallaa, and M.P. Waalkes. *Metal ions in human cancer development*. Metal Ions in Toxicology: Effects, Interactions, Interdependencies, 2015. 8: p. 375.
48. **ATSDR**, T. *ATSDR (Agency for toxic substances and disease registry)*. Prepared by Clement International Corp., under contract. 205: p. 88-0608.
49. **Morgan**, J.G. *Some observations on the incidence of respiratory cancer in nickel workers*. British journal of industrial medicine, 1958. 15(4): p. 224.
50. **Hayes**, R.B. *The carcinogenicity of metals in humans*. Cancer Causes & Control, 1997. 8(3).
51. **Andersen**, A, et al. *Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers*. Occupational and environmental medicine, 1996. 53(10).
52. **Anttila**, A, et al. *Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery*. International archives of occupational and environmental health, 1998. 71(4): p. 245-250.
53. **Grimsrud**, T.K., et al. *Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953–2000*. Journal of environmental monitoring, 2003. 5(2): p. 190-197.
54. **Humans**, I.W.G.o.t.E.o.t.C.R.o.C.t. *Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry*. 1993: International Agency for Research on Cancer.
55. **Stayner**, L, et al. *A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure*. Annals of epidemiology, 1992. 2(3): p. 177-194.
56. **Lemen**, R. and E. Bingham. *Silica and silica compounds*. Patty's toxicology, 2001.
57. **Cancer**, I.A.f.R.o. *Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass*. Apresentado em: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Beryllium, Lyon, 1993.
58. **Ward**, E, et al. *A mortality study of workers at seven beryllium processing plants*. American journal of industrial medicine, 1992. 22(6): p. 885-904.
59. **Steenland**, K. and E. Ward. *Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1991. 83(19): p. 1380-1385.
60. **Humans**, I.W.G.o.t.E.o.C.R.t. and W.H. Organization. *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42*. Vol. 7. 1987: World Health Organization.
61. **Wu**, M.-M, et al. *Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases*. American journal of epidemiology, 1989. 130(6).

62. **Chen**, R. L. Wei, and H. Huang. *Mortality from lung cancer among copper miners*. Occupational and Environmental Medicine, 1993. 50(6): p. 505-509.
63. **Mabuchi**, K., A.M. Lilienfeld, and L.M. Snell. *Cancer and occupational exposure to arsenic: a study of pesticide workers*. Preventive medicine, 1980. 9(1): p. 51-77.
64. **Chen**, C.-L., et al. *Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan*. Jama, 2004. 292(24): p. 2984-2990.
65. **Ferreccio**, C, et al. *Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile* *Epidemiology 11: 673–679*. Find this article online, 2000.
66. **Chen**, Y. and H. Ahsan. *Cancer burden from arsenic in drinking water in Bangladesh*. American Journal of Public Health, 2004. 94(5): p. 741-744.
67. **Cancer**, I.A.f.R.o. *Silica, some silicates, coal dust and para-amid fibrils*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1997. 68: p. 204-11.
68. **Lacasse**, Y, et al. *Meta-analysis of silicosis and lung cancer*. Scandinavian journal of work, environment & health, 2005: p. 450-458.
69. **Chen**, S, et al. *Mortality experience of haematite mine workers in China*. Occupational and Environmental Medicine, 1990. 47(3): p. 175-181.
70. **Ambroise**, D. P. Wild, and J.-J. Moulin. *Update of a meta-analysis on lung cancer and welding*. Scandinavian journal of work, environment & health, 2006: p. 22-31.
71. **Humans**, I.W.G.o.t.E.o.C.R.t. *Inorganic and organic lead compounds*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 2006. 87: p. 1.
72. **mondiale de la Santé**, O. *Centre international de recherche contre le cancer, 23 juin 2015. Les Monographies du CIRC évaluent le DDT, le lindane et le 2, 4-D. Communiqué de presse no 236*.
73. **Armstrong**, B.G. and G. Gibbs. *Exposure-response relationship between lung cancer and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): estimates from a large aluminium smelter cohort*. Occupational and environmental medicine, 2009.
74. **Sugier**, A. and P. Hubert. *Dans le domaine des rayonnements ionisants, les données dosimétriques existantes sont-elles suffisantes?* Revue d'épidémiologie et de santé publique, 2002. 50(1): p. 13-26.
75. **Billon**, S, et al. *Evaluation de l'exposition de la population française à la radioactivité naturelle*. Radioprotection, 2004. 39(2): p. 213-232.
76. **Cancer**, I.A.f.R.o., *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol. 51. 1988: International Agency for Research on Cancer.
77. **Aït Ziane**, M, Z. Lounis-Mokrani, and M. Allab. *Exposure to indoor radon and natural gamma radiation in some workplaces at Algiers, Algeria*. Radiation protection dosimetry, 2014. 160(1-3).
78. **Djeffal**, S., D. Cherouati, and F. Djouider. *Indoor radon measurement in some regions of Algeria*. Radiation Protection Dosimetry, 1990. 34(1-4): p. 187-189.
79. **Laurier**, D, et al. *An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death*. European journal of epidemiology, 2004. 19(2): p. 139-146.
80. **Zeeb**, H. and Z. Carr. *Radon et cancer du poumon: appel a une politique de santé publique*. Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH), 2007(18-19).

81. **Cohen**, A.J. and C. Pope 3rd. *Lung cancer and air pollution*. Environmental Health Perspectives, 1995. 103(suppl 8): p. 219-224.
82. **Turner**, M.C, et al. *Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. 184(12): p. 1374-81.
83. **Beelen**, R, et al. *Long-term exposure to traffic-related air pollution and lung cancer risk*. Epidemiology, 2008. 19(5): p. 702-10.
84. **Loomis**, D., W. Huang, and G. Chen, *The International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation of the carcinogenicity of outdoor air pollution: focus on China*. Chinese journal of cancer, 2014. 33(4): p. 189.
85. **Humans**, I.W.G.o.t.E.o.C.R.t., *diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes. iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 2014. 105: p. 9-699.
86. **Smith**, K.R, S. Mehta, and M. Maeusezahl-Feuz *Indoor air pollution from household use of solid fuels*. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors, 2004. 2: p. 1435-1493.
87. **Energy**, R. and W.F. Outlook. *International energy agency 2004*.
88. **Humans**, I.W.G.o.t.E.o.C.R.t. *Household use of solid fuels and high-temperature frying*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 2010. 95: p. 1.
89. **Samet**, J.M. *Epidemiology of lung cancer*. 1994: M. Dekker.
90. **Behera**, D. and T. Balamugesh. *Indoor air pollution as a risk factor for lung cancer in women*. JAPI, 2005. 53: p. 190-192.
91. **Cancer**, I.A.f.R.o. *Household use of solid fuels and high-temperature frying*. Vol. 95. 2010: IARC Press, International Agency for Research on Cancer.
92. **Zheng**, W, et al. *Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai*. British journal of cancer, 1987. 56(4): p. 501.
93. **Park**, S.K, et al. *Lung cancer risk and cigarette smoking, lung tuberculosis according to histologic type and gender in a population based case-control study*. Lung Cancer, 2010. 68(1).
94. **Luo**, Y.-H, et al. *Association between tumor epidermal growth factor receptor mutation and pulmonary tuberculosis in patients with adenocarcinoma of the lungs*. Journal of Thoracic Oncology, 2012. 7(2): p. 299-305.
95. **Mayne**, S.T, J. Buenconsejo, and D.T. Janerich. *Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers*. American journal of epidemiology, 1999. 149(1): p. 13-20.
96. **Powell**, H.A, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis*. Journal of Thoracic Oncology, 2013. 8(1): p. 6-11.
97. **Santillan**, A.A, C.A. Camargo, and G.A. Colditz. *A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States)*. Cancer Causes & Control, 2003. 14(4): p. 327-334.
98. **Ben-Zaken Cohen**, S, et al. *The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women* American journal of respiratory and critical care medicine, 2007. 176(2).
99. **Littman**, A.J, et al. *Prior lung disease and risk of lung cancer in a large prospective study*. Cancer causes & control, 2004. 15(8): p. 819-827.

100. **Tockman**, M.S, et al. *Airways obstruction and the risk for lung cancer*. *Annals of internal medicine*, 1987. 106(4): p. 512-518.
101. **Henschke**, C.I, et al. *CT screening for lung cancer: Importance of emphysema for never smokers and smokers*. *Lung Cancer*, 2015. 88(1): p. 42-47.
102. **Schwartz**, A.G, et al. *Chronic obstructive lung diseases and risk of non-small cell lung cancer in women*. *Journal of Thoracic Oncology*, 2009. 4(3): p. 291-299.
103. **Lubin**, J.H. and W.J. Blot. *Assessment of lung cancer risk factors by histologic category*. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1984. 73(2): p. 383-389.
104. **Kreuzer**, M, et al. *Hormonal factors and risk of lung cancer among women?* *International journal of epidemiology*, 2003. 32(2): p. 263-271.
105. **Kabat**, G.C, A.B. Miller, and T.E. Rohan. *Reproductive and hormonal factors and risk of lung cancer in women: a prospective cohort study*. *International journal of cancer*, 2007. 120(10).
106. **Weiss**, J.M, et al. *Menstrual and reproductive factors in association with lung cancer in female lifetime nonsmokers*. *American journal of epidemiology*, 2008. 168(11): p. 1319-1325.
107. **Seow**, A, et al. *Reproductive variables, soy intake, and lung cancer risk among nonsmoking women in the Singapore Chinese Health Study*. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2009. 18(3): p. 821-827.
108. **Baik**, C.S, et al. *Reproductive factors, hormone use and risk of lung cancer in postmenopausal women, the Nurses' Health Study*. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2010.
109. **Siegfried**, J.M. *Women and lung cancer: does oestrogen play a role?* *The lancet oncology*, 2001. 2(8): p. 506-513.
110. **O'Keeffe**, P. and J. Patel. *Women and lung cancer*. in *Seminars in oncology nursing*. 2008.
111. **Omoto**, Y., et al. *Expression, function, and clinical implications of the estrogen receptor β in human lung cancers*. *Biochemical and biophysical research communications*, 2001. 285(2).
112. **Patel**, J.D. *Lung cancer in women*. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(14): p. 3212-3218.
113. **Ishibashi**, H, et al. *Progesterone receptor in non-small cell lung cancer—a potent prognostic factor and possible target for endocrine therapy*. *Cancer research*, 2005. 65(14): p. 6450-6458.
114. **Mucci**, L.A, et al. *Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries*. *Jama*, 2016. 315(1): p. 68-76.
115. **Coté**, M.L, et al. *Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease*. *European Journal of Cancer*, 2012. 48(13): p. 1957-1968.
116. **Tinat**, J, et al. *2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome*. *J Clin Oncol*, 2009. 27(26): p. e108-9; author reply e110.
117. **Kleinerman**, R.A, et al. *Hereditary Retinoblastoma and Risk of Lung Cancer*. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2000. 92(24): p. 2037-2039.
118. **Barlesi**, F, et al. *Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer*. *The Lancet*, 2016. 387(10026): p. 1415-1426.
119. **Sharma**, S.V, et al. *Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer*. *Nature Reviews Cancer*, 2007. 7: p. 169.
120. **Neglia**, J.P, et al. *The Risk of Cancer among Patients with Cystic Fibrosis*. *New England Journal*

of Medicine, 1995. 332(8): p. 494-499.

121. **Coultas**, D.B, et al. *The epidemiology of interstitial lung diseases*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1994. 150(4): p. 967-972.

122. **Hubbard**, R, et al. *Lung Cancer and Cryptogenic Fibrosing Alveolitis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2000. 161(1): p. 5-8.

123. **Beaumont**, F, et al. *Simultaneous occurrence of pulmonary interstitial fibrosis and alveolar cell carcinoma in one family*. Thorax, 1981. 36(4): p. 252-258.

124. **Bossé**, Y. and C.I. Amos. *A Decade of GWAS Results in Lung Cancer*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2018. 27(4): p. 363-379.

125. **McKay**, J.D, et al. *Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33*. Nature Genetics, 2008. 40.

126. **Peng**, B., et al., *Power analysis for case–control association studies of samples with known family histories*. Human genetics, 2010. 127(6): p. 699-704.

127. **Renahan**, A.G, et al. *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. The Lancet, 2008. 371(9612): p. 569-578.

128. **Kabat**, G.C. and E.L. Wynder. *Body mass index and lung cancer risk*. American journal of epidemiology, 1992. 135(7): p. 769-774.

129. **Yang**, L, et al. *Body mass index and mortality from lung cancer in smokers and nonsmoker*. International journal of cancer, 2009. 125(9): p. 2136-2143.

130. **Zhu**, H. and S. Zhang. *Body mass index and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis*. BMC cancer, 2018. 18(1): p. 635-635.

131. **Comstock**, G.W, et al. *The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 1997. 6(11): p. 907-916.

132. **AICR**, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A Global perspective*. 2008, American Institute for Cancer Research ^ eWashington DC Washington DC.

133. **Galeone**, C, et al. *Dietary intake of fruit and vegetable and lung cancer risk: a case–control study in Harbin, northeast China*. Annals of oncology, 2006. 18(2): p. 388-392.

134. **Pan**, S.Y, et al. *Association of obesity and cancer risk in Canada*. American journal of epidemiology, 2004. 159(3): p. 259-268.

135. **Lam**, T.K., et al. *Anthropometric Measures and Physical Activity and the Risk of Lung Cancer in Never-Smokers: A Prospective Cohort Study*. PLOS ONE, 2013. 8(8): p. e70672.

136. **Brambilla**, E. and A. Gazdar. *Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies*. European Respiratory Journal, 2009. 33(6): p. 1485-1497.

137. **Bergot**, E, G. Levallet, and G. Zalcman. *[Stage IV NSCLC. Biological treatments of lung cancer in 2008... and in the near future]*. Revue des maladies respiratoires, 2008. 25(8 Pt 2): p. 3S119-26.

138. **Zalcman**, G, et al. *[The place of targeted therapies in the management of non-small cell bronchial carcinoma. Biological mechanisms of bronchial carcinogenesis]*. Revue des maladies respiratoires, 2006. 23(5 Pt 3): p. 16S123-16S130.

139. **Pham**, D, et al. *Use of Cigarette-Smoking History to Estimate the Likelihood of Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor Gene Exons 19 and 21 in Lung Adenocarcinomas*. Journal of

Clinical Oncology, 2006. 24(11): p. 1700-1704.

140.**Mitsudomi**, T, et al. *Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene Predict Prolonged Survival After Gefitinib Treatment in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer With Postoperative Recurrence*. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23(11): p. 2513-2520.

141.**Kalemkerian**, G.P., et al., *Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors*. Journal of Clinical Oncology, 2018. 36(9): p. 911-919.

142.**Bell**, D.W, et al. *Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR*. Nature Genetics, 2005. 37: p. 1315.

143.**Oxnard**, G.R, et al. *Screening for Germline EGFR T790M Mutations Through Lung Cancer Genotyping*. Journal of Thoracic Oncology, 2012. 7(6): p. 1049-1052.

144.**Centeno**, I, et al. *Germ-line mutations in epidermal growth factor receptor (EGFR) are rare but may contribute to oncogenesis*. BMC Cancer, 2011. 11(1): p. 172.

145.**Demierre**, N, et al, *A dramatic lung cancer course in a patient with a rare EGFR germline mutation exon 21 V843I: Is EGFR TKI resistance predictable?* Lung Cancer, 2013. 80(1): p. 81-84.

146.**Prim**, N, et al. *Germ-line exon 21 EGFR mutations, V843I and P848L, in nonsmall cell lung cancer patients*. European Respiratory Review, 2014. 23(133): p. 390-392.

147.**Soda**, M, et al. *Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer*. Nature, 2007. 448(7153): p. 561-6.

148.**Solomon**, B., M. Varella-Garcia, and D.R. Camidge. *ALK gene rearrangements*. J Thorac Oncol, 2009. 4(12): p. 1450-4.

149.**Fallet**, V, et al. *Prospective screening for ALK: clinical features and outcome according to ALK status*. Eur J Cancer, 2014. 50(7): p. 1239-46.

150.**McLeer-Florin**, A, et al. *Dual IHC and FISH testing for ALK gene rearrangement in lung adenocarcinomas in a routine practice: a French study*. J Thorac Oncol, 2012. 7(2): p. 348-54.

151.**Mascaux**, C, et al. *The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis*. Br J Cancer, 2005. 92(1): p. 131-9.

152.**Linardou**, H, et al. *Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents*. Lancet Oncol, 2008. 9(10): p. 962-72.

153.**Dong**, Z.Y, et al. *Potential Predictive Value of TP53 and KRAS Mutation Status for Response to PD-1 Blockade Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma*. Clin Cancer Res, 2017. 23(12).

154.**Wang**, R, et al. *RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2012. 30(35): p. 4352-9.

155.**Cardarella**, S. et al. *Clinical, pathological and biological features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer*. Clinical cancer research, 2013: p. clincanres. 0657.2013.

156.**Custodio**, A.B, et al. *Prognostic and Predictive Markers of Benefit from Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2009. 4(7): p. 891-910.

157.**Edwards**, S, et al. *Preoperative histological classification of primary lung cancer*. Journal of Clinical Pathology, 2000. 53(7): p. 537-540.

158.**Cha**, M.J, et al. *Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma*. The Journal

- of thoracic and cardiovascular surgery, 2014. 147(3): p. 921-928. e2.
- 159.**Project**, T.C.L.C.G. and N.G.M. NGM. *A genomics-based classification of human lung tumors*. Science translational medicine, 2013. 5(209): p. 209ra153.
- 160.**Yanagawa**, N, et al. *The correlation of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) classification with prognosis and EGFR mutation in lung adenocarcinoma*. The Annals of thoracic surgery, 2014. 98(2): p. 453-458.
- 161.**Yoshizawa**, A, et al. *Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutation*. Journal of Thoracic Oncology, 2013. 8(1): p. 52-61.
- 162.**Hwang**, D.H, et al. *Pulmonary large cell carcinoma lacking squamous differentiation is clinicopathologically indistinguishable from solid-subtype adenocarcinoma*. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 2013. 138(5): p. 626-635.
- 163.**Rossi**, G, et al. *Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements*. The American journal of surgical pathology, 2003. 27(3): p. 311-324.
- 164.**Girard**, N, et al. *Individual lung cancer screening in practice. Perspectives on the propositions from the multidisciplinary group of the Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, the Société d'imagerie thoracique and the Groupe d'oncologie de langue française*. Revue des maladies respiratoires, 2014. 31(1): p. 91.
- 165.**Ost**, D.E., et al., *Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer*. CHEST, 2013. 143(5): p. e121S-e141S.
- 166.**Nair**, A, et al. *Multidetector CT and postprocessing in planning and assisting in minimally invasive bronchoscopic airway interventions*. Radiographics, 2012. 32(5): p. E201-E232.
- 167.**Pieterman**, R.M, et al. *Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography*. New England Journal of Medicine, 2000. 343(4): p. 254-261.
- 168.**Mac Manus**, M.P, et al. *High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent Stage III non-small-cell lung cancer*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2001. 50(2): p. 287-293.
- 169.**Giraud**, P, et al. *CT and 18F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2001. 49(5): p. 1249-1257.
- 170.**Febvre**, M, et al. *Les bonnes pratiques de la bronchoscopie souple diagnostique, en 2007*. Revue des Maladies Respiratoires, 2007. 24(10): p. 1363-1392.
- 171.**Woolner**, L. *Pathology of cancer detected cytologically*. Atlas of Early Lung Cancer, 1983.
- 172.**Herth**, F.J, et al. *Narrow-band imaging bronchoscopy increases the specificity of bronchoscopic early lung cancer detection*. Journal of Thoracic Oncology, 2009. 4(9): p. 1060-1065.
- 173.**Rami-Porta**, R, et al. *The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2015. 10(7): p. 990-1003.
- 174.**Brunelli**, A., et al. *ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer*

- patients (surgery and chemo-radiotherapy). *European Respiratory Journal*, 2009. 34(1): p. 17-41.
175. **Colice**, G.L, et al. *Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines*. *Chest*, 2007. 132(3).
176. **Superfin**, D, A.A. Iannucci, and A.M. Davies. *Commentary: oncologic drugs in patients with organ dysfunction: a summary*. *The Oncologist*, 2007. 12(9): p. 1070-1083.
177. **Rami-Porta**, R, et al. *Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition*. *Lung cancer*, 2005. 49(1): p. 25-33.
178. **Sieneel**, W, et al. *Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer*. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2008. 33(4): p. 728-734.
179. **Uzzaman**, M.M, et al. *A meta-analysis comparing muscle-sparing and posterolateral thoracotomy*. *The Annals of thoracic surgery*, 2014. 97(3): p. 1093-1102.
180. **Fan**, J, et al. *Sublobectomy versus lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer, a meta-analysis of published studies*. *Annals of surgical oncology*, 2012. 19(2): p. 661-668.
181. **Kondo**, H, et al. *Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes*. *International journal of clinical oncology*, 2005. 10(2): p. 81-85.
182. **Rusch**, V.W, et al. *Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus*. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2001. 121(3).
183. **Pezzetta**, E, et al. *Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus radiochemotherapy followed by resection for stage III (N2) NSCLC*. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 2005. 27(6): p. 1092-1098.
184. **Burdett**, S, et al. *PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005. 10.
185. **Machtay**, M, et al. *Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma*. *Journal of clinical oncology*, 2001. 19(19): p. 3912-3917.
186. **Aupérin**, A, et al. *Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer*. 2010.
187. **Group**, N.M.-a.C. *Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data*. *Lancet*, 2014. 383(9928): p. 1561.
188. **Pignon**, J.-P, et al. *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group*. *Journal of clinical oncology*, 2008. 26(21): p. 3552-3559.
189. **Reck**, M, et al. *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med*, 2016. 375(19): p. 1823-1833.
190. **Pérol**, M. and D. Arpin, *Traitement de maintenance dans les cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques*. *La Presse Médicale*, 2011. 40(4): p. 404-414.
191. **Brahmer**, J, et al. *Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373(2): p. 123-135.
192. **Herbst**, R.S, et al. *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010)*. *The Lancet*, 2016. 387(10027): p. 1540-1550.
193. **Brahmer**, J, et al. *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell*

- Lung Cancer*. N Engl J Med, 2015. 373(2): p. 123-35.
- 194.**Mok**, T.S, et al. *Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. New England Journal of Medicine, 2009. 361(10): p. 947-957.
- 195.**Inoue**, A, et al. *Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin–paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002)*. Annals of oncology, 2012. 24(1): p. 54-59.
- 196.**Zhou**, C, et al. *Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study*. The lancet oncology, 2011. 12(8): p. 735-742.
- 197.**Rosell**, R, et al. *Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC)*. The lancet oncology, 2012. 13(3): p. 239-246.
- 198.**Sequist**, L.V, et al. *Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations*. Journal of clinical oncology, 2013. 31(27).
- 199.**Wu**, Y.-L, et al. *Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6)*. The lancet oncology, 2014. 15(2): p. 213-222.
- 200.**Yang**, J.C.-H, et al. *Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non–small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component*. Journal of Clinical Oncology, 2017. 35(12).
- 201.**Goss**, G, et al. *Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2)*. The Lancet Oncology, 2016. 17(12): p. 1643-1652.
- 202.**Mok**, T.S, et al. *Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M–positive lung cancer*. New England Journal of Medicine, 2017. 376(7): p. 629-640.
- 203.**Wu**, J, J. Savooji, and D. Liu. *Second-and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer*. Journal of hematology & oncology, 2016. 9(1): p. 19.
- 204.**Camidge**, D.R, et al. *Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer*. The lancet oncology, 2012. 13(10): p. 1011-1019.
- 205.**Reck**, M, et al. *Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non–small-cell lung cancer: AVAiL*. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(8): p. 1227-1234.
- 206.**Sandler**, A, et al. *Paclitaxel–carboplatin alone or with bevacizumab for non–small-cell lung cancer*. New England Journal of Medicine, 2006. 355(24): p. 2542-2550.
- 207.**Soria**, J.-C, et al. *Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer*. Annals of oncology, 2012. 24(1): p. 20-30.
- 208.**Garon**, E.B, et al. *Pembrolizumab for the treatment of non–small-cell lung cancer*. New England Journal of Medicine, 2015. 372(21): p. 2018-2028.
- 209.**Reck**, M, et al. *Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer*. New England Journal of Medicine, 2016. 375(19): p. 1823-1833.
- 210.**Gandhi**, L, et al. *Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non–small-cell lung cancer*.

New England Journal of Medicine, 2018.

211.**Paz-Ares**, L.G, et al. *Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC)*. 2018, American Society of Clinical Oncology.

212.**Pignon**, J.-P, et al. *A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer*. New England Journal of Medicine, 1992. 327(23): p. 1618-1624.

213.**Giraud**, P, T. Lacornerie, and F. Mornex. *Radiotherapy for primary lung carcinoma*. Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique, 2016. 20: p. S147.

214.**Monnet**, I. *Cancer bronchique à petites cellules*. Revue des Maladies Respiratoires Actualités, 2018. 10(3): p. 349-357.

215.**Péchoux**, C, et al. *Prophylactic cranial irradiation for patients with lung cancer*. The Lancet. Oncology, 2016. 17(7): p. e277-e293.

216.**Le Péchoux**, C, et al. *Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy*. The lancet oncology, 2009. 10(5): p. 467-474.

217.**Sundström**, S, et al. *Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2002. 20(24): p. 4665-4672.

218.**Mascaux**, C, et al. *A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis*. Lung Cancer, 2000. 30(1).

219.**Berghmans**, T, et al. *A Phase III Randomized Study Comparing a Chemotherapy with Cisplatin and Etoposide to a Etoposide Regimen without Cisplatin for Patients with Extensive Small-Cell Lung Cancer*. Frontiers in oncology, 2017. 7: p. 217.

220.**Chalmers**, Z.R, et al. *Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden*. Genome medicine, 2017. 9(1): p. 34.

221.**Chung**, H.C., et al. *Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158*. 2018, American Society of Clinical Oncology.

222.**Slotman**, B.J, et al. *Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer*. The Lancet, 2015. 385(9962): p. 36-42.

223.**Gore**, E.M, et al. *Randomized phase II study comparing prophylactic cranial irradiation alone to prophylactic cranial irradiation and consolidative extracranial irradiation for extensive-disease small cell lung cancer (ED SCLC): NRG Oncology RTOG 0937*. Journal of Thoracic Oncology, 2017. 12(10): p. 1561-1570.

224.**Santoro**, I.L, et al. *Non-small cell lung cancer in never smokers: a clinical entity to be identified*. Clinics, 2011. 66(11): p. 1873-1877.

225.**Zamboni**, M.M, et al. *Lung Cancer in Never-Smoker Subjects: Epidemiological, Clinical and Survival Patterns based on Gender*. Revista Brasileira de Cancerologia, 2018. 64(2): p. 217-225.

226.**Salmerón**, D, et al. *Lung cancer prognosis in Spain: the role of histology, age and sex*. Respiratory medicine, 2012. 106(9): p. 1301-1308.

227.**Sagerup**, C.M, et al. *Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population*

- study of 40 118 cases. *Thorax*, 2011. 66(4): p. 301-307.
228. **Sculier, J.-P.**, et al. *The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition*. *Journal of Thoracic Oncology*, 2008. 3(5): p. 229.
229. **Nakamura, H.**, et al. *Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis*. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2011. 17(5): p. 469-480.
230. **Durham, A.L.** and I.M. Adcock, *The relationship between COPD and lung cancer*. *Lung Cancer*, 2015. 90(2): p. 121-7.
231. **Lo, Y.L.**, et al. *Risk factors for primary lung cancer among never smokers by gender in a matched case-control study*. *Cancer Causes Control*, 2013. 24(3): p. 567-76.
232. **Parente Lamelas, I.**, et al. *Clinical characteristics and survival in never smokers with lung cancer*. *Arch Bronconeumol*, 2014. 50(2): p. 62-6.
233. **Dias, M.**, et al. *Lung cancer in never-smokers – what are the differences?* *Acta Oncologica*, 2017. 56(7): p. 931-935.
234. **Couraud, S.**, et al. *BioCAST : le Bio-observatoire national du cancer bronchiques chez les patients non fumeurs (IFCT1002)*. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2013. 30(7): p. 576-583.
235. **Toh, C.-K.**, et al. *Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity*. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. 24(15): p. 2245-2251.
236. **Kawaguchi, T.**, et al. *Japanese ethnicity compared with Caucasian ethnicity and never-smoking status are independent favorable prognostic factors for overall survival in non-small cell lung cancer*. *J Thorac Oncol*, 2010. 5(7): p. 1001-10.
237. **Thiam, K.**, et al. *Épidémiologie des cancers bronchopulmonaires primitifs des non-fumeurs au Sénégal*. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2019. 36(1): p. 15-21.
238. **Moumeni, A.** and A. Marouani, *Le cancer broncho-pulmonaire chez les non-fumeurs : à propos de 110 cas hospitalisés au service de pneumologie*. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2017. 34.
239. **Fettouchi, S.**, et al. *Le cancer bronchique primitif chez la femme dans un service spécialisé d'Alger*. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2006. 23(4): p. 147.
240. **Brenner, D.R.**, et al. *Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors*. *BMC Cancer*, 2010. 10: p. 285.
241. **Novello, S.** and T. Vavala, *Lung cancer and women*. *Future Oncol*, 2008. 4(5): p. 705-16.
242. **Sun, J.M.**, et al., *Small-cell lung cancer detection in never-smokers: clinical characteristics and multigene mutation profiling using targeted next-generation sequencing*. *Ann Oncol*, 2015. 26(1).
243. **Clement-Duchene, C.**, et al. *Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors*. *Lung Cancer*, 2010. 67(2): p. 144-50.
244. **Gazdar, A.F.** and M.J. Thun, *Lung Cancer, Smoke Exposure, and Sex*. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(5): p. 469-471.
245. **Dong, Y.**, et al. *EGFR, ALK, RET, KRAS and BRAF alterations in never-smokers with non-small cell lung cancer*. *Oncology letters*, 2016. 11(4): p. 2371-2378.
246. **Chapman, A.M.**, et al. *Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers*. *Lung Cancer*. 102: p. 122-134.

247. **Kim**, H.R., et al., *Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement*. *Cancer*, 2012. 118(3).
248. **Lee**, Y.J., et al. *Impact of environmental tobacco smoke on the incidence of mutations in epidermal growth factor receptor gene in never-smoker patients with non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 2010. 28(3): p. 487-92.
249. **Taga**, M., et al. *EGFR somatic mutations in lung tumors: radon exposure and passive smoking in former- and never-smoking U.S. women*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012. 21(6): p. 988-92.
250. **Quoix**, E. and E. Lemarié, *Épidémiologie du cancer bronchique primitif*. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2011. 28(8): p. 1048-1058.
251. **Gould**, M.K., et al. *Timeliness of Care in Veterans With Non-small Cell Lung Cancer*. *Chest*, 2008. 133(5): p. 1167-1173.
252. **Leveque**, N., et al. *Analyse des délais de prise en charge des cancers thoraciques : étude prospective*. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2014. 31(3): p. 208-213.
253. **Powell**, A.A., et al., *Timeliness Across the Continuum of Care in Veterans with Lung Cancer*. *Journal of Thoracic Oncology*, 2008. 3(9): p. 951-957.
254. **Salomaa**, E.-R., et al., *Delays in the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer*. *Chest*, 2005. 128(4): p. 2282-2288.
255. **Lhafiane**, I., et al., *Délai et moyen de confirmation du cancer bronchopulmonaire*. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2014. 31: p. A129.
256. **Boffetta**, P., et al. *Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe*. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1998. **90**(19).
257. **Kim**, C.H., et al., *Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO)*. *Int J Cancer*, 2014. 135(8).
258. **Boffetta**, P., *Epidemiology of environmental and occupational cancer*. *Oncogene*, 2004. 23(38).
259. **Kreuzer**, M., et al. *Risk factors for lung cancer among nonsmoking women*. *Int J Cancer*, 2002. 100(6): p. 706-13.
260. **Zhong**, L., et al. *Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis*. *Lung cancer*, 2000. **27**(1): p. 3-18.
261. **Hu**, J., et al., *Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked*. *Cancer Detection and Prevention*. 26(2): p. 129-138.
262. **Trédaniel**, J., et al., *Conséquences du tabagisme passif chez l'adulte*. *Revue des maladies respiratoires*, 2006. 23(2): p. 67-73.
263. **L'yousfi**, H., et al., *Le cancer bronchogénique chez le sujet non tabagique*. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2014. 31: p. A129.
264. **Nitadori**, J., et al. *Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study*. *Chest*, 2006. 130(4).
265. **Lindelof**, B. and G. Eklund. *Analysis of hereditary component of cancer by use of a familial index by site*. *Lancet*, 2001. 358(9294): p. 1696-8.
266. **Etzel**, C.J., C.I. Amos, and M.R. Spitz. *Risk for smoking-related cancer among relatives of lung cancer patients*. *Cancer Res*, 2003. 63(23): p. 8531-5.

267. **Lin, H.**, et al., *A family history of cancer and lung cancer risk in never-smoker.* Lung Cancer, 2015. 89(2): p. 94-98.
268. **Lissowska, J.**, et al. *Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses.* Cancer Causes Control, 2010. 21(7).
269. **Tse, L.A.**, et al. *Joint effects of environmental exposures and familial susceptibility to lung cancer in Chinese never smoking men and women.* J Thorac Oncol, 2014. 9(8): p. 1066-72.
270. **Papadopoulos, A.**, *Facteurs de risque de cancer du poumon chez la femme.* 2012, Université Paris Sud-Paris XI.
271. **Zatloukal, P.**, et al. *Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet and menstrual and pregnancy history.* Lung Cancer, 2003. 41(3): p. 283-93.
272. **TAIOLI, E.** and E.L. WYNDER. *Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women.* JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1994. 86(11): p. 869-870.
273. **Neuberger, J.S.** and R.W. Field, *Occupation and lung cancer in nonsmokers.* Rev Environ Health, 2003. 18(4): p. 251-67.
274. **Boffetta, P.**, et al. *An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France.* Journal of occupational and environmental medicine, 2010. 52(4): p. 399-406.
275. **Pohlabeln, H.**, et al., *Occupational risks for lung cancer among nonsmokers.* Epidemiology, 2000. 11(5): p. 532-8.
276. **Evans, J.**, et al. *Estimates of global mortality attributable to particulate air pollution using satellite imagery.* Environmental research, 2013. 120: p. 33-42.
277. **Raaschou-Nielsen, O.**, et al., *Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer.* Environment international, 2016. 87: p. 66-73.
278. **Raaschou-Nielsen, O.**, et al., *Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE).* The lancet oncology, 2013. 14(9): p. 813-822.
279. **Olsson, A.C.**, et al. *Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2011. 183(7): p. 941-948.
280. **Darby, S.**, et al. *Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies.* Bmj, 2005. 330(7485): p. 223.
281. **Lee, T.** and F. Gany, *Cooking oil fumes and lung cancer: a review of the literature in the context of the U.S. population.* J Immigr Minor Health, 2013. 15(3): p. 646-52.
282. **Yu, I.T.**, et al. *Dose-response relationship between cooking fumes exposures and lung cancer among Chinese nonsmoking women.* Cancer Res, 2006. 66(9): p. 4961-7.
283. **Zhao, Y.**, et al. *Air pollution and lung cancer risks in China--a meta-analysis.* Sci Total Environ, 2006. 366(2-3): p. 500-13.
284. **Lissowska, J.**, et al. *Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels* Am J Epidemiol, 2005. 162(4): p. 326-33.
285. **Bruce, N.**, et al., *Does household use of biomass fuel cause lung cancer? A systematic review and evaluation of the evidence for the GBD 2010 study.* Thorax, 2015. 70(5): p. 433-441.
286. **Hosgood, H.D.**, 3rd, et al. *In-home coal and wood use and lung cancer risk: a pooled analysis of*

- the International Lung Cancer Consortium*. Environ Health Perspect, 2010. 118(12): p. 1743-7.
- 287.**Malats**, N, et al. *Lung cancer risk in nonsmokers and GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. 9(8): p. 827-33.
- 288.**Hernandez-Garduno**, E, et al. *Wood smoke exposure and lung adenocarcinoma in non-smoking Mexican women*. Int J Tuberc Lung Dis, 2004. 8(3): p. 377-83.
- 289.**Kurmi**, O.P, et al. *Lung cancer risk and solid fuel smoke exposure: a systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J, 2012. 40(5): p. 1228-37.
- 290.**Yu**, Y.-H, et al. *Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study*. Journal of Thoracic Oncology, 2011. 6(1): p. 32-37.
- 291.**Liang**, H.-Y, et al. *Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: A systematic review*. International Journal of Cancer, 2009. 125(12): p. 2936-2944.
- 292.**Qu**, Y.-L, et al. *Asthma and the risk of lung cancer: a meta-analysis*. Oncotarget, 2017. 8(7): p. 11614-11620.
- 293.**Brenner**, D.R, J.R. McLaughlin, and R.J. Hung. *Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis*. PloS one, 2011. 6(3): p. e17479.
- 294.**Denholm**, R, et al. *Is Previous Respiratory Disease a Risk Factor for Lung Cancer*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2014. 190(5): p. 549-559.
- 295.**Lee**, B.W, et al. *Association of cigarette smoking and asbestos exposure with location and histology of lung cancer*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 157(3 Pt 1): p. 748-55.
- 296.**Dziadziuszko**, R, et al. *Epidermal growth factor receptor gene copy number and protein level are not associated with outcome of non-small-cell lung cancer patients treated with chemotherapy*. Ann Oncol, 2007. 18(3): p. 447-52.
- 297.**Lee**, B.W, et al. *Association between diet and lung cancer location*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1998. 158(4): p. 1197-1203.
- 298.**Liu**, X, et al. *Characterization of never-smoking and its association with clinical outcomes in Chinese patients with small-cell lung cancer*. Lung Cancer, 2018. 115: p. 109-115.
- 299.**Thun**, M.J, et al. *Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers*. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(10): p. 691-9.
- 300.**Korpanty**, G.J, et al. *Lung cancer in never smokers from the Princess Margaret Cancer Centre*. Oncotarget, 2018. 9(32): p. 22559-22570.
- 301.**Vinolas**, N, et al. *Lung Cancer in Never-Smoking Women: A Sub-Analysis of the Spanish Female-Specific Database WORLD07*. Cancer Invest, 2017. 35(5): p. 358-365.
- 302.**Casal-Mouriño**, A, et al. *Lung cancer survival among never smokers*. Cancer Letters, 2019. 451.
- 303.**Cho**, J, et al. *Proportion and clinical features of never-smokers with non-small cell lung cancer*. Chinese Journal of Cancer, 2017. 36: p. 20.
- 304.**Kim**, Y.T, et al. *The presence of mutations in epidermal growth factor receptor gene is not a prognostic factor for long-term outcome after surgical resection of non-small-cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2013. 8(2): p. 171-8.
- 305.**Ferketich**, A.K., et al, *Smoking status and survival in the national comprehensive cancer network non-small cell lung cancer cohort*. Cancer, 2013. 119(4): p. 847-53.

306. **Clement-Duchene, C**, et al. *Survival among Never-Smokers with Lung Cancer in the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Study*. 2016. 13(1): p. 58-66.

G- ANNEXES

Annexe 1 : Classification du CIRC des principaux cancérigènes pour le poumon

Groupe 1	
Agents et groupes d'agents	Arsenic et ses composés Amiante Béryllium et ses composés Bis (chlorométhyl) éther et chlorométhyl méthyl éther (grade technique). Cadmium et ses composés Composés du chrome hexavalent Gaz moutarde Composés du nickel Radon et produits de désintégration Silice cristalline (inhalée sous forme de quartz ou de cristobalite d'origine professionnelle) Talc contenant des fibres d'amiante Diesel
Mixtures	Brais de houille Goudrons de houille Huiles minérales peu ou non traitées Suies
Circonstances d'exposition	Production d'aluminium Manufacture et réparation de bottes et chaussures-* Gazéification du charbon Production de coke Fabrication de meubles et ébénisterie* Mines d'hématite (souterraines) avec exposition au radon Fonderies de fonte et acier Métier de peintre Industrie du caoutchouc*
Mixtures	Fumées de diesel Insecticides non arsenicaux (exposition professionnelle au cours d'épandage et d'application)*

Circonstances d'exposition	Fabrication de verrerie d'art, de récipients en verre et d'articles en verre moulé Raffinage du pétrole (exposition professionnelle)
----------------------------	---

Groupe 2A	
Agents et groupes d'agents	Acrylonitrile Benz (a)anthracène Benz pyrène Dibenz (a,h) anthracène Moutarde à l'azote

Groupe 2B	
Mixtures	Noir de carbone Fibres de céramique Cobalt et ses composés Laine de verre Plomb et ses composés inorganiques* Nickel, métallique et alliages Laine de roche Laine de laitier

Tumeurs épithéliales

ADENOCARCINOMES

- Lepidique
- Acinaire
- Papillaire
- Micro papillaire
- Solide
- Mucineux invasif
 - Adénocarcinome invasif mixte mucineux
 - Adénocarcinome invasif mixte non-mucineux
- colloïde
- fœtal
- Entérique

- Adénocarcinomes à invasion minimale
 - Non mucineux
 - mucineux
- Lésions pré invasives
 - Hyperplasie atypique adénomateuse
 - Adénocarcinome in situ
 - ✓ Non mucineux
 - ✓ Mucineux

CARCINOMES EPIDERMOÏDES

- Kératinisant
- Non kératinisant
- Basaloïde
- Lésions pré invasives : Carcinome épidermoïde in situ

TUMEURS NEUROENDOCRINES

- Carcinomes à petites cellules
 - Carcinomes à petites cellules combiné
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
 - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné
- Carcinoïdes

- Carcinoïde typique
- Carcinoïde atypique

- Lésions pré invasives : Hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique

CARCINOMES A GRANDES CELLULES

CARCINOMES ADENOSQUAMEUX

CARCINOME PLEOMORPHE

CARCINOME A CELLULES FUSIFORMES

CARCINOME A CELLULES GEANTES

CARCINOSARCOME

BLASTOME PULMONAIRE

AUTRES CARCINOMES NON CLASSES

- Carcinome lymphoépithélioma-like

- Carcinomes NUT

TUMEURS DE TYPE GLANDES SALIVAIRES

- Carcinome mucoépidermoïde

- Carcinome adénoïde kystique

- Carcinome épithélial-myoépithélial

- Adénome pléomorphe

PAPILLOMES

- Papillome épidermoïde

- Exophytique
- Inversé

- Papillome glandulaire

-Papillome mixte épidermoïde et glandulaire

ADENOMES

- Pneumocytome sclérosant

- Adénome alvéolaire

- Adénome papillaire cystadenome mucineux

- Adénome des glandes muqueuses

TUMEURS MESENCHYMATEUSES

- Hamartome pulmonaire

- Chondrome

- Tumeurs pécomateuses

- Lymphangioliomyomatosis
- PEComa : tumeur bénigne à cellules claires
- PEComa, tumeur maligne

- Tumeur myofibroblastique peribronchique congénitale
- Lymphangiomatose pulmonaire diffuse
- Tumeur myofibroblastique inflammatoire
- Hémangioendothéliome épithélioïde
- Blastome pleuropulmonaire
- Sarcome synovial
- Sarcome de l'intima de l'artère pulmonaire
- Sarcome pulmonaire myxoïde avec translocation EWSR1 – CREB1
- Tumeurs myoépithéliales
 - Myoépithéliale
 - Carcinome myoépithéliale

TUMEURS LYMPHOHISTIOCYTIQUES

- Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (Lymphome MALT)
- Lymphome B diffus à grandes cellules
- Granulomatose lymphomatoïde
- Lymphome intra vasculaire à grandes cellules B
- Histiocytose Langerhansienne pulmonaire
- Maladie d'Erdheim-Chester

TUMEURS D'ORIGINE ECTOPIQUE

- Tumeurs à cellules germinales
 - Teratome mature
 - Teratome immature
- Thymome intra-pulmonaire
- Mélanome
- Méningiome NOS

ANNEXE3 : PERFORMANCE STATUS (OMS)

score	Activité
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie.
1	Activité physique diminuée mais malade ambulatoire et capable de mener un travail.
2	Malade ambulatoire et capable de prendre soins de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
3	Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence

ANNEXE 4 : CRITERE RECIST

Réponse Complete (RC)	Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe.
Réponse Partielle (RP)	Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres.
Maladie Stable(MS)	Diminution inférieure à 50% ou augmentation inférieure à 25% d'une ou plusieurs lésions sans toutefois qu'il y est apparition de nouvelles
Maladie en Progression (MP)	Augmentation \geq 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (nadir), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

Annexe 5 : Les protocoles de chimiothérapie

Cisplatine-Vinorelbine

Cisplatine 80 mg/m² J1-22 - Vinorelbine 30 mg/m² J1, J8, J22

Cisplatine-Gemcitabine

Cisplatine 80 mg/m² J1-22 - Gemcitabine 1250 mg/m² J1, J8, J22

Carboplatine-Paclitaxel

Carboplatine AUC 6 J1-22 - Paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22

Cisplatine-Docetaxel

Cisplatine 75 mg/m² J1, J22 - Docetaxel 75 mg/m² J1, J22

Cisplatine - Pemetrexed (non-épidermoïdes)

Cisplatine 75 mg/m² J1 - Pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours

Carboplatine - Paclitaxel

Carboplatine AUC 6 J1-29 - Paclitaxel 90 mg/m² J1, 8, 15, 29 en 1 heure

Carboplatine - Gemcitabine

Carboplatine AUC 5 J1, J22 Gemcitabine 1000 mg/m² J1, J8, J22

Carboplatine - Pemetrexed pour les tumeurs non épidermoïdes

Carboplatine AUC 5 (Calvert) J1, J22 - Pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours

Docetaxel 75 mg/m² J1-J22

Cisplatine 100 mg/m² à J1 + Etoposide 100mg/ m² à J1

Carboplatine AUC6 à J1+ Etoposide100mg/ m² à J1

Bevacizumab à la dose de 15 mg/kg ou aux doses de 7,5 toutes les 3 semaines, en association avec une la chimiothérapie.

Pemetrexed 500mg/m² J1-J22 en maintenance de continuation ou en switch-maintenance

Bevacizumab (7,5 ou 15mg/kg) J1-J21 en maintenance de continuation uniquement.

Mutation activatrice de l'EGFR

Gefitinib 250mg/j

Les 3 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitants de la radiothérapie sont :

Cisplatine 80 mg/m² J1, 22 et Vinorelbine 15 mg/m² J1, 8, 22, 29

Cisplatine 50 mg/m², J1, 8, 29, 36 et Etoposide 50 mg/m², J1-5 et 29-3

Questionnaire des malades

I. INFORMATION PERSONNEL :

Nom : _____ Prénom : _____

Sexe : féminin masculin Date de naissance : ____/____/____

N° dossier : _____

Adresse : _____

Taille : _____ cm Poids : _____ Kg

IMC :

Situation familiale actuelle : Marié(e) Divorcé(e) Veuf (ve) Célibataire

Date du diagnostic du cancer broncho-pulmonaire :

Délai de prise en charge :

Etat général : PS 0 1 2 3 4

II. TABAGISME ET TOXIQUES INHALES :

Tabagisme passif (domestique)

Avez-vous été exposé au tabagisme de l'un de vos proches OUI NON

Durée :

Nombre des fumeurs :

Tabagisme passif (professionnel)

Lors de votre vie professionnelle avez-vous travaillé dans la même pièce qu'un ou plusieurs fumeurs OUI NON

Durée : _____ Nombre des fumeurs _____

III. EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

On se référant au document élaboré par la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société française de médecine du travail (SFMT)

IV- ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX :

Antécédents personnels d'autre cancer : OUI NON

Antécédents familiaux de cancer bronchique: OUI NON

Antécédents familiaux d'autres cancers : OUI NON

Antécédents personnels des maladies suivantes :

Tuberculose pulmonaire OUI NON

- Dilatation des bronches OUI NON
- Emphysème OUI NON
- Asthme OUI NON
- Bronchopneumopathie chronique BPCO OUI NON
- Asbestose, plaques pleurales OUI NON
- Fibrose pulmonaire OUI NON
- Silicose OUI NON
- Diabète OUI NON
- HTA OUI NON
- Autres OUI NON si OUI précisez.....

V- FACTEURS HORMONAUX (FEMMES UNIQUEMENT) :

Ménopause : OUI NON

L'âge de la ménopause : Ans

1. L'âge des premières règles : Ans
2. Nombre de grossesses (incluant des fausses couches) :
3. Nombre d'enfant :
4. Contraception orale : OUI NON
Si OUI, la durée : Ans
5. Prise d'un traitement hormonal substitutif oral de la ménopause : OUI NON
6. Stimulation ovarienne en vue d'une grossesse : OUI NON

VI- HABITAT ET HABITUDES DE VIE :

Consommation d'alcool : OUI NON

1. Exposition à l'huile de cuisson : OUI NON

Durée :

2. Type de chauffage : Poêle, Cheminée, Radiateur, Chauffage collectif.

Biomasse, Electrique, Gaz

Durée d'exposition Biomasse :

Type de cuisson des aliments : Biomasse, Electrique, Gaz

POLLUTION ATMOSPHERIQUE

1. L'habitat : rural urbain
2. Présence de : mine cimenterie carrière usine
3. Trafic routier intense OUI NON

Recueil des données

VII- PRESENTATION CLINIQUE

1. Circonstance de découverte :

Toux Dyspnée Douleur Hémoptysie Autres

2. Preuve histologique

Endoscopique transpariétal Autre si OUI Préciser.....

3. Présentation radiologique :

Opacité OUI NON localisation : LS LI LM, Poumon : D G

Épanchement OUI NON Poumon : D G

Autres, si OUI Préciser.....

4. le type anatomopathologique:

- Carcinome épidermoïde
- Carcinome à petites cellules
- Adénocarcinome
- Carcinome à grandes cellules
- Carcinome adénoquameux
- Carcinome sarcomatoïde
- Tumeur carcinoïde
- Autre :

Résultats de coloration et d'immunohistochimie

TTF1 positif négatif non réalisé

CK7 positif négatif non réalisé

CK20 positif négatif non réalisé

Autres :

Etude EGFR :

Stade de la maladie (au diagnostic, 8^{EME} EDITION UICC 2017)

TNM _____ soit un stade _____

Si métastases, précisez:

Cérébrale Surrénalienne

Pleurale Hépatique

Pulmonaire Osseuse

Autre

VIII- TRAITEMENT

1. TRAITEMENT SYSTEMIQUE OUI NON

- Chimiothérapie adjuvante OUI NON

PROTOCOLE DE CHIMIOETHERAPIE :

C1 :

C6 :

- Chimiothérapie néo adjuvante OUI NON

PROTOCOLE DE CHIMIOOTHERAPIE :

C1 : C6 :

- Chimiothérapie palliative OUI NON

PROTOCOLE DE CHIMIOOTHERAPIE :

- 1^{ere} lignée : C1 : C6 :
dernière cure :
- Maintenance : C1 :
dernière cure :
- 2^{eme} lignée : OUI NON si OUI
C1 :
dernière cure :
- 3^{eme} lignée : OUI NON si OUI
C1 :
dernière cure :
- Thérapie ciblée : OUI NON si OUI
C1 :
dernière cure :

2. CHIRURGIE OUI NON

- Lobectomie OUI NON
- Pneumectomie OUI NON
- Segmentectomie OUI NON
- Autres :

3. RADIOTHERAPIE OUI NON

- Radio chimiothérapie concomitante OUI NON
- Radiothérapie adjuvante OUI NON
- Radiothérapie pré opératoire OUI NON
- Radiothérapie palliative OUI NON

IX- EVOLUTION ACTUELLE :

- Réponse complète : pendant :.....
- Réponse partielle: pendant :
- Stabilité : pendant :.....
- Progression pendant :.....
- ✓ Survie a 12mois OUI NON
- ✓ Survie a 18mois OUI NON
- ✓ Survie a 24mois OUI NON
- ✓ Dernière date de contrôle :
- ✓ Décès OUI NON

Si oui la date :

Résumé

Introduction :

Le CBNF est considéré comme une entité à part du fait de ses particularités épidémiologiques.

Matériels et méthodes :

Cette étude prospective multicentrique portée sur 68 patients traitées et suivies pour CBNF (moins de 100 cigarettes au cours de la vie).

L'objectif était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, profil moléculaire somatique, facteurs de risque ; et évalué la survie du CBNF.

Résultats :

Entre juin 2017 et février 2019, une cohorte de 60(88%) femmes et 08(12%) hommes a été colligée, dont la moyenne d'âge est de 59 ans.

Deux-tiers d'entre eux soit 77% des cas étaient exposés au tabagisme passif, et il s'agissait essentiellement d'une exposition domestique touchant les femmes.

L'utilisation domestique des biocombustibles est présente dans 43% des cas et l'exposition au vapeur d'huile de cuisson est quasi présente chez les femmes avec une durée moyenne d'exposition de 10 ans.

Le symptôme révélateur fréquent est la toux dans 43% des cas.

La TDM thoracique objective : une opacité dans 94 % des cas, de topographie périphérique dans 63 % des cas.

L'adénocarcinome est retrouvé dans 75 % des cas, et la mutation EGFR est présente dans 34% des cas.

Au terme du bilan d'extension, la majorité des patients sont classés au stade IV (74 %).

Sur le plan thérapeutique le traitement systémique est administré dans 98% des cas.

Les résultats thérapeutiques étaient marqués après un délai moyen de suivi de 10 mois, par une réponse objective chez 44% des cas, une stabilité radiologique était maintenue chez 41% des cas.

La survie globale est de 15,4 mois avec des extrêmes de 03 et 24 mois.

Conclusion :

L'étude des CBNF est d'un intérêt certain, particulièrement pour l'étude des facteurs de risque de cancer bronchique autres que le tabac.

Mots clés : Cancer broncho-pulmonaire, femmes, non-fumeur, facteur de risque.

Abstract

Introduction

Lung cancer in never smokers (LCINS) is considered as a separate entity given its epidemiological specificities.

Materials and methods:

This is a prospective multi-centric epidemiological study of 68 patients treated and followed for LCINS (less than 100 cigarettes during all lifetime).

Its main objective was to describe clinical features, molecular somatic profile, the risk-factors exposure and survey in never smokers

Results

Between juin2017 and february2019 a cohort of 60 (88%) women and 08 (12%) men was collected, with a median age of 59 years.

Two-third were exposed to passive smoking (mainly women and in domestic setting)

Domestic use of biofuels is present in 43% of cases and the exposure to cooking oil is almost present in women, with median duration of 10 years.

The frequent common symptom is cough in 43% of cases.

Thoracic CT found opacity in 94% cases; peripheral topography is present in 63% of cases.

Adenocarcinoma is found in 75% of cases, and the EGFR mutation is present in 34% of cases.

The majority of patients are classified as stage IV (74%), systemic treatment is used in 98% of cases.

After follow-up time of 10 months, the therapeutic results are marked by objective response in 44% of cases; radiological stability is maintained in 41% of cases.

Overall survival is 15,4 months with extremes of 03 and 24 months.

Conclusion:

LCINS is an interesting entity for the study of non-tobacco-related cancer risk factors.

Keywords: Lung cancer, never-smoker, women, risk factor

الملخص

المقدمة: سرطان الرئة عند غير المدخنين يعتبر نوعا قائما بذاته بسبب خصائصه.

الطريقة: أجري هذا البحث في مراكز لمكافحة السرطان; وقد شمل مجموع متعددة.

68 مريض غير مدخن (دخن أقل من 100 سيجارة في حياته).

الهدف هو تحليل الخصائص الوبائية والسريرية والجزئية ; وعوامل الخطر.

-حساب نتائج العلاج ومتوسط البقاء على قيد الحياة

النتائج: بين جوان 2017 و فيفري 2019 تم متابعة وعلاج 60 امرأة و 8 رجال ; بمتوسط عمر 59 سنة.

معظم المرضى (77%) تعرضوا لخطر التدخين السلبي ; خاصة النساء.

(43%) من الحالات استعملوا الوقود الحيوي (فحم، خشب) وجميع النساء تعرضوا لخطر بخار زيوت

الطبخ بمتوسط 10 سنوات

وقد أبرز التشخيص أن السعال يمثل العلامة الأولى في ظهور المرض (43% من الحالات).

التصوير الإشعاعي يظهر أن التعديلات الرئوية فهي الأكثر ظهورا بنسبة 94%.

تشكلت السرطانات الرئوية الغدية النوع الأكثر انتشارا (75% من الحالات)

بعد المعاينة ; 74% من الحالات في حالات متقدمة

خضعت 98% من الحالات للعلاج الكيماوي.

تمثلت النتائج بعد متابعة متوسطة لمدة 10 شهرا

في نتائج إيجابية (44%); استقرار (41%)

معدل البقاء على قيد الحياة: 15 شهرا.

الخلاصة: دراسة سرطان الرئة عند غير المنحنيين هي دراسة ذات أهمية خاصة لمعرفة عوامل الخطر

المختلفة.

الكلمات الرئيسية: سرطان الرئة- النساء- غير المدخن- عوامل

الخطر.