

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 115

**THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État  
Mention : **DES de PNEUMOLOGIE**

PAR

**HOANG Thi Cam Tu**  
**Née le 24 avril 1991 à Thanh Hoa, Vietnam**

**Mortalité précoce à 3 mois et facteurs de risque associés des patients atteints de cancer bronchique primitif dans la cohorte KBP-2020. Évolution en 20 ans à partir des trois cohortes KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020**

Président de Thèse : Professeur MASCAUX Céline  
Directeur de Thèse : Docteur DEBIEUVRE Didier

## **LISTE DES MEMBRES DU JURY**

**Président : Professeur MASCAUX Céline**

**Directeur : Docteur DEBIEUVRE Didier**

**1<sup>er</sup> Assesseur : Professeur MEYER Nicolas**

**2<sup>ème</sup> Assesseur : Professeur FALCOZ Pierre Emmanuel**

**3<sup>ème</sup> Assesseur : Docteur MENNECIER Bertrand**

**4<sup>ème</sup> Assesseur : Docteur PAMART Guillaume**

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET  
SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition FEVRIER 2022  
Année universitaire 2021-2022



- Président de l'Université
- Doyen de la Faculté
- Premier Doyen de la Faculté
- Doyens honoraires : (1976-1983)
- (1983-1989)
- (1989-1994)
- (1994-2001)
- (2001-2011)
- Chargé de mission auprès du Doyen
- Responsable Administratif

- M. DENEKEN Michel
- M. SIBILIA Jean
- M. DERUELLE Philippe
- M. DORNER Marc
- M. MANTZ Jean-Marie
- M. VINCENDON Guy
- M. GERLINGER Pierre
- M. LUDES Bertrand
- M. VICENTE Gilbert
- M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
Directeur général : M. GALY Michaël

**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Sélamak      Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Hélène      Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Services de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0198	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Selamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy P0008	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0212	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0183	NRP0 NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0020	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0040	NRP0 CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0046	RP0 CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0189	RP0 NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	- Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FATOT François P0216	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît P0214	NCS	- IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0082	RP0 CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0021	NRP0 NCS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	- Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP0 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	- Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies Infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0186	RP0 CS	- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAU LHAC Benoît P0078	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0190	NRP0 NCS	- Pôle d'activité medico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	- Pôle d'imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 CS	- Pôle medico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP0 NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 CS	- Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0102 / P0217	RP0 CS	- Pôle medico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hauteperle	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 NCS	- Pôle d'activité medico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	- Pôle d'imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle/ Hôpital de Hauteperle	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hauteperle	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP0 NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hauteperle	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	- Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP0 CS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hauteperle - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 CS	- Pôle d'activité medico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	46.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	- Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP0 NCS	- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	- Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	- Pôle d'activité medico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	- Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	- Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	- Pôle d'imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	- Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 NCS	- Pôle d'imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP0 CS	- Pôle d'activité medico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	- Pôle medico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hauteperle	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPO NCS	- Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPO CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDP	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPO NCS	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPO CS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPO NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPO CS	- Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPO CS	- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPO NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPO NCS	- Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPO CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoit M0061 / P0224	NRPO NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRPO NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRPO NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPO CS	- Pôle d'imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPO NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPO NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPO NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPO CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRPO NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRPO CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPO CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPO NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0187	NRPO CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPO NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRPO CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPO NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPO CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPO CS	- Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPO NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPO NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPO CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPO NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPO CS	- Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPO CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie  
 \* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CspI : Chef de service par Intérim Csp : Chef de service provisoire (un an)  
 CU : Chef d'unité fonctionnelle  
 P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)  
 Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur  
 (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018  
 (2) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017  
 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017  
 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	- Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	- Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	- Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

## B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud Mo001		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine Mo108		- Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
	Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle Mo117		- Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie Mo008		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille Mo091		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier Mo092		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie Mo045		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline MO129		- Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et Imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphael Mo113		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto Mo118		- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Hélène Mo124		- Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERALINE Jocelyn Mo012		- Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas Mo136		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe Mo014		- Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphael Mo137		- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de HautePierrie	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela Mo138		- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
	DALL-YOUCF Ahmed Nassim Mo017		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste MO130		- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier Mo019		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Vera MO131		- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de HautePierrie	49.01 Neurologie
	DOLLÉ Pascal Mo021		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina Mo024		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey Mo034		- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud Mo139		- Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de HautePierrie	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FILISSETTI Denis Mo025	CS	- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack Mo027		- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre MO132		- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
	GIES Vincent Mo140		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine MO133		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
	GUERIN Eric Mo032		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien Mo125		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura Mo119		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice Mo033		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe Mo089		- Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Veronique Mo036		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume Mo126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata MO134		- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie Mo040		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Béatrice Mo041		- Institut d'Histologie / Faculté de Médecine - Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de HautePierrie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option Biologique)
	LAVAUUX Thomas Mo042		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric Mo103		- Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoit Mo115		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe Mo046		- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent Mo047		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER Mo049	CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean Mo050		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina Mo127		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie Mo011		- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan Mo052		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander Mo053		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie Mo094		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise Mo135		- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles Mo057		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana Mo058		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie Mo085		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne Mo141		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) Mo090		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine Mo121		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth Mo106		- Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina Mo098		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie Mo122		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric Mo088		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane Mo123		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle Mo089		- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie Mo142		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy Mo070		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle Mo039		- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius Mo071		- Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent Mo074		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie Mo128		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile Mo078		- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac.	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle Mo010		- Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI Mo118		- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey Mo077		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian Po188

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

### B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

---

### C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

#### C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pré Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0088	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

---

#### C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

---

#### C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

---

### D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

#### D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0088	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	- Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	- Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Sterilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	- Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	- Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	- Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	- Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	- Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Fiore	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	- Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cecile	- Pôle Locomax - Service de Chirurgie Septique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	- Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*  
 CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*  
 Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*  
 DUFOR Patrick (Cancérologie clinique)  
 NISAND Israel (Gynécologie-obstétrique)  
 PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)  
 Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*  
 BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)  
 DANION Jean-Marie (Psychiatrie)  
 KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)  
 KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o *pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)*  
 DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)  
 DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)  
 HERBRECHT Raoul (Hématologie)  
 STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique (2019-2020)  
 Pr KINTZ Pascal (2019-2020)  
 Pr LAND Walter G. (2019-2020)  
 Pr MAHE Antoine (2019-2020)  
 Pr MASTELLI Antoine (2019-2020)  
 Pr REIS Jacques (2019-2020)  
 Pr RONGIERES Catherine (2019-2020)

(\* 4 années au maximum)

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94  
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01  
 BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.21  
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12  
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95  
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10  
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancerologie) / 01.01.16  
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18  
 BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04  
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17  
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95  
 BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20  
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03  
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19  
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99  
 BRETTESS Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10  
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86  
 BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18  
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15  
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15  
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95  
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18  
 CHELLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20  
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12  
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16  
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00  
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11  
 DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17  
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17  
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19  
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Rea.Chir.) / 01.09.13  
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10  
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02  
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16  
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09  
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13  
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04  
 GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21  
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14  
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18  
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06  
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04  
 IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98  
 JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17  
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11  
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04  
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18  
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06  
 KREMER Michel / 01.05.98  
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18  
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07  
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08  
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07  
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98  
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98  
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19  
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95  
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10  
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16  
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03  
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16  
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14  
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94  
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19  
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16  
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99  
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07  
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13  
 MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10  
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11  
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09  
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13  
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15  
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15  
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11  
 PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19  
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18  
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98  
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02  
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10  
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14  
 SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20  
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04  
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01  
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11  
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12  
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06  
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10  
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09  
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15  
 STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03  
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06  
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02  
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08  
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16  
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13  
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08  
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09  
 WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21  
 WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13  
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15  
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96  
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

**Légende des adresses :**

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 OU 03.88.85.34.67  
 HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :  
 - NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08  
 - HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.88  
 - HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Mollère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00  
 - *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerlich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11  
 - *Hôpital de l'Eisau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.88  
 CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00  
 C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00  
 E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25  
 Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24  
 IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
 DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
 DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

## **REMERCIEMENTS**

### **Aux membres du jury**

Au Professeur Céline Mascaux, pour avoir accepté de présider ma thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et pour votre accompagnement tout au long de mon internat.

Au Docteur Didier Debieuvre, pour m'avoir confié ce travail et encadré tout au long de cette thèse. Un immense merci pour votre soutien, votre disponibilité, votre gentillesse et vos précieux conseils. J'ai eu la chance de travailler dans votre service pendant six mois. J'admire la présence et l'implication que vous accordez à vos patients et à votre équipe. Je vous témoigne tout mon respect.

Au Professeur Nicolas Meyer, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Au Professeur Pierre Emmanuel Falcoz, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Au Docteur Bertrand Menecier, pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie pour ton encadrement durant mon internat, ta gentillesse et ton humour.

Au Docteur Guillaume Pamart, pour avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai beaucoup appris durant mon internat grâce à toi. J'admire le temps que tu consacres à ton travail, tes internes, ton équipe et tes patients. Je te remercie pour ta présence, ton soutien et tes conseils en tant que chef et en tant qu'ami.

À l'équipe de Margaux Orange, en particulier Madame Alexia Letierce et Alizée, pour m'avoir aidé à réaliser l'extraction des données ainsi que les analyses statistiques. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils et votre efficacité.

Au Docteur Louise Kalmuk, merci de m'avoir donné des conseils précieux pour la rédaction de cette thèse.

### **À tous les séniors rencontrés pendant mon internat**

Au Docteur Thibault Payen, un chef, un ami, qui est toujours disponible pour écouter mes soucis, me soutenir et me donner des conseils précieux. Merci pour ta gentillesse et ton humour.

Aux pneumologues au NHC de Strasbourg, Docteur César Matau, Docteur Lucile Pabst, Docteur Naji Khayath, Docteur Christophe Marcot, Docteur Carole Ederlé, Docteur Loïc Kassegne, Docteur Sandrine Hirchi, Docteur Benjamin Renaud Picard, Docteur Michelé Porzio, Docteur Tristan Degot, Docteur Matthieu Canuet, Docteur Édouard Viroth, Docteur Marianne Riou.

Aux pneumologues au GHR Mulhouse Sud Alsace, Docteur Mathieu Foré, Docteur Antony Gschwend, Docteur George Calcaianu, Docteur Holtea Daniela. J'ai découvert la pneumologie hors CHU. Ici, j'ai appris à faire des gestes techniques en particulier la fibroscopie bronchique et la pose de drain thoracique. J'ai beaucoup apprécié ce stage.

Aux pneumo-allergologues des Hôpitaux Civils de Colmar, Docteur Sarah Srour, Docteur Jean Philippe Oster, Docteur Claudine Braun. J'ai découvert la spécialité d'allergologie grâce à vous.

Aux anesthésistes-réanimateurs au NHC de Strasbourg, Docteur Antoine Pons, Professeur Olivier Collange, Docteur Charles Tacquard, mes séniors pour mon premier semestre en anesthésie au NHC. Malgré que je ne poursuis pas mes activités d'anesthésie-réanimation, je vous remercie pour votre encadrement et votre gentillesse.

Aux réanimateurs au GHR Mulhouse Sud Alsace, Docteur Khaldoun Kuteifan, Docteur Luis Pinto, Docteur Laure Stiel, Docteur Anne Florence Dureau, Docteur Valentin Pointurier, Docteur Pierre Oudeville, Docteur Joy Mootien, Docteur Claire Srour, Docteur Yannick Rabouel, Docteur Guylaine Labro, Docteur Carmen Ionescu. Je suis ravie d'être avec vous pour mon dernier semestre d'internat. La médecine est vaste et vous m'avez aidé à diriger mon bateau dans l'océan.

**Aux personnels soignants, aux infirmières, aux aide-soignants** que j'ai rencontré durant mon internat au NHC de Strasbourg, au GHR Mulhouse Sud Alsace et aux Hôpitaux Civils de Colmar.

### **À mes amis**

À Louise et à Moustapha, j'ai survécu à l'internat grâce à vous. Merci de supporter mes plaintes, mes éclats de rire et mes blagues racistes. Merci toujours d'être là pour moi, merci pour les moments qu'on a partagé ensemble, vos blagues, vos soutiens, les soirées au travail très tard, les repas par Deliveroo, les sorties au cinéma pour regarder les films Disney, vos cadeaux toujours très mignons et surprenants, le jour de Noël chez les parents de Louise et les cadeaux des parents de Moustapha, les vacances passées ensemble et les jeux vidéo que je gagne toujours. Merci à Pépité, pour ces moments pleins de douceurs.

À em Bích, em Huyèn et em Thơm, mes co-internes vietnamiennes et mes amies, merci de me soutenir et de me cuisiner des bons plats vietnamiens.

À mes co-internes, Justine, Quentin, Manon, Guillaume, Maxime, Mathilde, Clément, Thomas, Anays, Wicem, Mohamed, Amine, Roxana, Sylvain, Imane, Nour, Maroun, Ines, Nassim, Fawwaaz, Marion, Agathe, Xavier, Mehdi, Mélanie, Floriane, Antoine, Coralie, Salomé, Théo, Alexandre, Franz, Guilhem, Dima, Bachar.

À mon professeur de français, cô Ly, merci pour ton enseignement, tes conseils, ton aide et ta cuisine vietnamienne, avec des plats toujours très copieux.

À cô Nga et chú Vũ, je vous remercie pour votre soutien, vous êtes comme ma deuxième famille en France.

À Fanny et son mari Didier, mes professeurs de français et mes amis. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre soutien et votre disponibilité.

À em Châu, chị Thuý, anh Duy, chị Hà, anh Toàn, chị Trang, chị Liên, vous étiez mon grand soutien pendant mes premières années en France.

À Hương, ma meilleure amie, ça fait maintenant onze ans qu'on se connaît, on a passé la première année de PACES, ensemble à Grenoble pendant sept ans. Merci de toujours penser à moi et d'être toujours là pour moi.

À Thắng et Dương, mes amies vietnamiennes, nous avons atteint notre rêve de venir en France, les vacances et les nouveaux ans passés ensemble. Merci pour votre soutien.

À mes colocataires, em Hiên, em Hiên Anh et Diego, j'apprécie les repas partagés ensemble, les soirées et les sorties au cinéma.

À la famille de anh Tình et chị Yến, merci pour votre soutien, vos conseils et vos repas vietnamiens.

À mon copain, Wolf, merci de me supporter des heures au téléphone quand je parle de l'hôpital, de la médecine et de ma thèse. Merci de passer des bons moments avec moi pendant mes repos de garde et de toujours faire la vaisselle.

À mes amis d'enfance et mes amis rencontrés à la faculté de médecine de Hanoï, merci de garder une pensée pour moi et de me soutenir.

### **À ma famille**

À mes parents et mon frère, qui m'ont encouragé pendant ces longues années d'études. Malgré la distance de plus de 10 000 km, vous êtes toujours là pour moi. Merci pour votre amour et votre soutien.



## Table des matières

<b>1</b>	<b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....</b>	<b>19</b>
<b>2</b>	<b>ABRÉVIATION.....</b>	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>24</b>
3.1	<i>Généralité sur le cancer du poumon.....</i>	24
3.1.1	Facteurs de risque de cancer du poumon.....	25
3.1.2	Cancérogénèse.....	31
3.1.3	Types histologiques de cancer bronchique primitif.....	37
3.1.4	Classification TNM du cancer du poumon.....	42
3.2	<i>Épidémiologie.....</i>	47
3.2.1	Cancer du poumon dans le monde.....	47
3.2.2	Cancer du poumon en France.....	52
3.2.3	Survie et mortalité à 5 ans de cancer du poumon.....	58
3.2.4	Survie et mortalité à 1 an de cancer du poumon.....	62
3.2.5	Mortalité précoce facteurs de risque de mortalité précoce du cancer du poumon.....	64
3.3	<i>Objectifs de cette étude.....</i>	65
<b>4</b>	<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>66</b>
4.1	<i>Cohortes KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.....</i>	66
4.1.1	Promoteur des études KBP.....	66
4.1.2	Constitution des cohortes et médecins investigateurs.....	66
4.1.3	Population étudiée.....	66
4.1.4	Aspects éthiques.....	67
4.2	<i>Données collectées.....</i>	67
4.2.1	Données recueillies à l'inclusion.....	67
4.2.2	Suivi des patients.....	68
4.3	<i>Analyses statistiques.....</i>	69
4.3.1	Première partie.....	69
4.3.2	Deuxième partie.....	69
<b>5</b>	<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>70</b>
5.1	<i>Cohorte KBP-2020.....</i>	70
5.1.1	Taux de mortalité à 3 mois dans KBP-2020.....	70
5.1.2	Description des caractéristiques au diagnostic et comparaison des caractéristiques au diagnostic entre la population des patients décédés à 3 mois et des patients vivants à 3 mois dans KBP-2020.....	70
5.1.3	Régressions logistiques univariée et multivariée.....	84
5.2	<i>Évolution descriptive des patients décédés à 3 mois en vingt ans dans KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020</i>	87
<b>6</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>95</b>
6.1	<i>Population de l'étude.....</i>	95
6.2	<i>Type d'étude.....</i>	95
6.3	<i>Facteurs de risque associés à la mortalité à 3 mois dans KBP-2020.....</i>	95
6.3.1	Âge.....	95
6.3.2	Sexe masculin.....	96
6.3.3	Mode de découverte.....	96
6.3.4	Perte de poids.....	96
6.3.5	Tabagisme.....	97

6.3.6	Performance status .....	97
6.3.7	Infection à SARS-Cov2 (COVID-19) .....	98
6.3.8	Type histologique .....	98
6.3.9	Stade TNM .....	99
6.4	<i>Facteurs de risque modifiables et non-modifiables.....</i>	99
6.5	<i>Questionnaire .....</i>	101
6.6	<i>Évolution de la mortalité à 3 mois du cancer bronchique primitif en vingt ans.....</i>	102
6.7	<i>Points forts et limites de l'étude.....</i>	103
<b>7</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>105</b>
<b>8</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>106</b>
<b>9</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>116</b>

# 1 LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Agents cancérogènes avec indications suffisantes ou limitées chez l’homme pour le cancer du poumon.....	25
Tableau 2 : Classification anatomo-pathologique des tumeurs thoraciques selon l’OMS en 2015.....	38
Tableau 3 : Classification TNM de 8 <sup>e</sup> édition du cancer du poumon.....	43
Tableau 4 : Classification TNM de 8 <sup>e</sup> édition du cancer du poumon, classification par stade.....	44
Tableau 5 : Taux d’incidence et de mortalité de cancer du poumon en France selon l’année, entre 1990 et 2018.....	55
Tableau 6 : Taux de survie à 5 ans chez les patients diagnostiqués de cancer bronchique primitif dans KBP-2000 et KBP-2010.....	62
Tableau 7 : Comparaison du statut vital à 1 an entre KBP-2000 et KBP-2010.....	63
Tableau 8 : Caractéristiques au diagnostic de la population vivante à 3 mois et décédée à 3 mois, KBP-2020 (pourcentage en ligne).....	78
Tableau 9 : Caractéristiques au diagnostic de la population vivante à 3 mois et décédée à 3 mois, KBP-2020 (pourcentage en colonne).....	82
Tableau 10 : Régressions logistiques univariée et multivariée pour la mortalité à 3 mois, KBP-2020.....	85
Tableau 11 : Statut vital à 3 mois KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.....	91
Tableau 12 : Évolution des caractéristiques chez les patients décédés à 3 mois en vingt ans dans KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.....	92

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation histologique de la pathogenèse du cancer colorectal.....	31
Figure 2 : Dix caractéristiques distinctives de cancer.....	33
Figure 3 : Origine cellulaire de trois types histologiques fréquents de cancer bronchique primitif.....	34
Figure 4 : Cancérogénèse multi-étapes de carcinome bronchique épidermoïde.....	35
Figure 5 : Prévalence de l'addiction oncogénique pour l'adénocarcinome bronchique.....	36
Figure 6 : Taux de survie à 24 mois et à 60 mois par stade selon la classification TNM de 8 <sup>e</sup> édition.....	45
Figure 7 : Estimation de nombre de cas d'incidence et de mortalité des cancers dans le monde en 2020, chez les deux sexes et pour tous les âges.....	47
Figure 8 : Estimation de nombre de cas d'incidence et de mortalité des cancers chez les hommes dans le monde en 2020.....	48
Figure 9 : Estimation de nombre de cas d'incidence et de mortalité des cancers chez les femmes dans le monde en 2020.....	48
Figure 10 : Taux standardisé sur l'âge d'incidence et de mortalité de cancer du poumon dans le monde.....	49
Figure 11 : Répartition de taux d'incidence de cancer du poumon en 2020 dans le monde, chez les hommes, pour tous les âges.....	50
Figure 12 : Répartition de taux de mortalité de cancer du poumon en 2020 dans le monde, chez les hommes, pour tous les âges.....	51
Figure 13 : Répartition de taux d'incidence de cancer du poumon en 2020 dans le monde, chez les femmes, pour tous les âges.....	51
Figure 14 : Répartition de taux de mortalité de cancer du poumon en 2020 dans le monde, chez les femmes, pour tous les âges.....	52
Figure 15 : Nombre de nouveaux cas de cancer du poumon en France en 2018.....	53
Figure 16 : Nombre de décès par cancer du poumon en France en 2018.....	54
Figure 17 : Taux d'incidence et de mortalité de cancer du poumon en France selon l'année, entre 1990 et 2018.....	55
Figure 18 : Représentation géographique des centres hospitaliers participants pour KBP-2000 (a) et KBP-2010 (b).....	56
Figure 19 : Taux de survie à 5 ans chez les patients diagnostiqués de cancers entre 2000 et 2007 en Europe.....	59
Figure 20 : Taux de survie à 5 ans en fonction de la classe d'âge, chez les patients diagnostiqués de cancer du poumon entre 2000 et 2007 en Europe.....	60
Figure 21 : Distribution de 4880 décès avant 5 ans de CBP dans KBP-2000.....	61
Figure 22 : Statut vital à 3 mois en fonction du sexe, KBP-2020.....	70
Figure 23 : Patients décédés à 3 mois en fonction du sexe, KBP-2020.....	71
Figure 24 : Taux de mortalité à 3 mois en fonction de la classe d'âge, KBP-2020.....	72
Figure 25 : Taux de mortalité à 3 mois en fonction de la perte du poids, KBP-2020.....	73
Figure 26 : Taux de mortalité à 3 mois en fonction du performance status (PS), KBP-2020....	73
Figure 27 : Taux de mortalité à 3 mois en fonction du type histologique du CBP, KBP-2020..	75
Figure 28 : Répartition des types histologiques du CBP chez les patients décédés à 3 mois, KBP-2020.....	76
Figure 29 : Stade au diagnostic chez les patients vivants à 3 mois et chez les patients décédés à 3 mois, selon la classification TNM 8 <sup>e</sup> édition, KBP-2020.....	77

Figure 30 : Taux de mortalité à 3 mois en fonction du stade du CBP, TNM 8 <sup>e</sup> édition, KBP-2020.....	77
Figure 31 : Répartition des patients décédés à 3 mois en fonction du sexe dans KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.....	87
Figure 32 : Statut tabagique chez les patients décédés à 3 mois dans KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.....	88
Figure 33 : Types histologiques du CBP chez les patients décédés à 3 mois dans KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.....	89
Figure 34 : Stade du CBP chez les patients décédés à 3 mois dans KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020. ....	90

## 2 ABRÉVIATION

AJCC: American Joint Committee on Cancer  
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
ATS : American Thoracic Society  
AURA: référentiels Auvergne-Rhône-Alpes en oncologie thoracique  
CPHG : Collège des pneumologues des hôpitaux généraux  
CBP : cancer bronchique primitif  
CBNPC : Carcinome bronchique non à petites cellules  
CBPC : Carcinome bronchique à petite cellules  
CCI : Charlson Comorbidity Index  
CH : Centre Hospitalier  
CHG : Centre Hospitalier Général  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer  
CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté  
CPP : Comité de Protection des Personnes  
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer  
CIS : Carcinome *in situ*  
CRO : Contract Research Organization  
CS: Comité Scientifique  
e-CRF : electronic-Case Report Form  
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group  
ERS : European Respiratory Society  
ESMO : European Society for Medical Oncology  
ESPIC: Établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif  
EUROCARE : European Cancer Registry  
FRANCIM : France Cancer Incidence et Mortalité  
GLOBOCAN : Global Cancer Observatory  
HAS: Haute Autorité de Santé  
HCL: Hospices Civils de Lyon  
HDH : Health Data Hub  
HIA: Hôpital d'Instruction des Armées  
HR : Hazard Ratio  
IARC: International Agency for Research on Cancer  
IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer  
IC: Intervalle de confiance  
ICBP: International Cancer Benchmarking Project  
IMC: Index de Masse Corporelle  
INCa : Institut National du Cancer  
IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire  
NOS : Not Otherwise Specified  
OMS : Organisation Mondiale de Santé  
OR : Odds Ratio  
PETRI : Prévention et Épidémiologie des tumeurs en région Île-de-France

PA : paquet-année  
PM : particulate matter  
PS : Performance status  
RATS : Robotic assisted thoracic surgery  
RCP : Réunion de concertation multidisciplinaire  
RR : risque relatif  
SEER: Surveillance Epidemiology and End Results  
SNDS: Système National des Données de Santé  
SpF: Santé publique France  
SRR : Summary related risk  
UICC : Union Internationale Contre le Cancer  
VATS : Video-assisted thoracoscopic surgery

## 3 INTRODUCTION

### 3.1 Généralité sur le cancer du poumon

Le cancer est une maladie décrite depuis l'Antiquité. Le médecin grec Hippocrate (entre 460 et 370 avant J.-C) est le premier à comparer le cancer à un crabe (« karkinos » en grec) parce que la lésion tumorale a « des veines étendues de tous côtés, de même que le crabe a des pieds ». Cette comparaison est reprise ultérieurement par Galien (entre 130 et 200 après J.-C) pour décrire le cancer du sein. Ambroise Paré (1509-1590) justifie l'aspect d'une tumeur avec la présence d'une masse centrale d'où rayonnent des veines gonflées ou des ramifications, comme des pattes, par l'adhérence de la tumeur qui s'accroche aux tissus voisins, comme avec des pinces [1][2].

Sur le plan biologique, le cancer résulte du dysfonctionnement de certaines cellules de l'organisme. Ces cellules se multiplient de manière anarchique et prolifèrent, d'abord localement, puis dans le tissu avoisinant, puis à distance où elles forment des métastases. Sur le plan médical, le mot « cancer » désigne un groupe de maladies très différentes les unes des autres [1].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2019, le cancer est la première cause ou la seconde cause de décès avant l'âge de 70 ans dans 112 sur 183 pays et il est la troisième ou quatrième cause de décès dans 23 pays [3].

Le cancer du poumon est appelé aussi cancer bronchique primitif (CBP) ou cancer bronchopulmonaire primitif. Il se caractérise par une multiplication incontrôlée de cellules anormales dans le tissu pulmonaire, notamment au niveau des bronches et rarement des cellules qui tapissent les alvéoles pulmonaires [4].



### 3.1.1 Facteurs de risque de cancer du poumon

Le cancer du poumon est lié, en grande partie, à la consommation de tabac ainsi qu'à certaines pollutions professionnelles, environnementales et domestiques.

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (International Agency for Research on Cancer, IARC) est une agence de l'OMS créée en 1965, basée à Lyon. L'objectif du CIRC est de promouvoir la collaboration internationale dans la recherche sur le cancer. Ses missions sont de coordonner et de mener des recherches sur les causes du cancer chez l'être humain, sur les mécanismes de la cancérogenèse et d'élaborer des stratégies scientifiques de lutte contre le cancer. Dans ce cadre, il identifie les facteurs environnementaux et professionnels susceptibles d'accroître le risque de cancer chez l'homme en les classifiant [5].

Le programme des Monographies du CIRC est un élément central de l'éventail des activités du Centre, qui réunit des groupes d'experts pour évaluer les indications de la cancérogénicité d'expositions particulières. Le CIRC définit 3 groupes (de 1 à 3) correspondant à des degrés croissants d'indication de cancérogénicité pour l'être humain. Le deuxième est subdivisé en groupe 2A et 2B [5][6].

Ces groupes sont les suivants :

- Groupe 1 : agent cancérogène (parfois appelé cancérogène avéré ou cancérogène certain)
- Groupe 2A : agent probablement cancérogène
- Groupe 2B : agent peut être cancérogène (parfois appelé cancérogène possible)
- Groupe 3 : agent inclassable quant à sa cancérogénicité

Tableau 1 : Agents cancérogènes avec indications suffisantes ou limitées chez l'homme pour le cancer du poumon. Tableau issue de la publication de CIRC en novembre 2011 avec mise à jour en novembre 2021 [6].

Agents cancérogènes pour l'homme avec indication suffisante	Agents cancérogènes pour l'homme avec indications limitées
<ul style="list-style-type: none"><li>• Amiante</li><li>• Arsenic et ses composés inorganiques</li><li>• Béryllium et composés du béryllium</li><li>• Bis (chlorométhyl)éther et chlorométhyl méthyl éther (qualité technique)</li><li>• Brais de goudron de houille</li><li>• Cadmium et composés du cadmium</li><li>• Chimiothérapie combinée (vinscristine-prednisone-moutarde azotée-procarbazine)</li><li>• Composés du chrome VI</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Benzène</li><li>• Bitumes oxydés et leurs fumées lors de travaux de toiture</li><li>• Bitumes durs et leurs fumées lors de travaux de revêtements d'asphalte coulé</li><li>• Brouillards d'acides forts inorganiques</li><li>• Carbure de silicium fibreux</li><li>• Cobalt métallique avec carbure de tungstène</li><li>• Créosotes</li><li>• Diazinone</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Composés du nickel</li> <li>• Emissions de sources intérieures émanant de la combustion de charbon domestique</li> <li>• Exposition professionnelle associée au procédé Acheson</li> <li>• Fonderies fer et acier</li> <li>• Fumées de soudage</li> <li>• Gaz d'échappement des moteurs diesels</li> <li>• Gaz moutarde</li> <li>• Gazéification du charbon</li> <li>• Industrie de fabrication du caoutchouc</li> <li>• Métier de peintre</li> <li>• Mines souterraines d'hématite</li> <li>• Consommation d'opium</li> <li>• Particules fines de la pollution atmosphérique</li> <li>• Exposition professionnelle en tant que peintre</li> <li>• Plutonium</li> <li>• Pollution atmosphérique (air extérieur)</li> <li>• Poussières de silice cristalline</li> <li>• Production d'aluminium</li> <li>• Production de coke</li> <li>• Radon-222 et ses produits de désintégration</li> <li>• Rayons X, Rayons gamma</li> <li>• Suie</li> <li>• Tabagisme</li> <li>• Tabagisme passif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emissions domestiques émanant de la combustion de biocombustibles (le bois, principalement)</li> <li>• Emissions dues à la friture à haute température</li> <li>• Expositions combinées aux toluènes alpha-chlorés et au chlorure de benzoyle</li> <li>• Fabrication d'électrodes de carbone</li> <li>• Hydrazine</li> <li>• Insecticides non arsénicaux (exposition professionnelle lors de l'épandage et de l'application)</li> <li>• Procédés d'imprimerie</li> <li>• Verrerie d'art, fabrication de verre creux et de verre moulé</li> <li>• 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine</li> </ul>
---	--

### 3.1.1.1 Tabagisme actif

Environ 4 000 substances chimiques identifiées à ce jour dans la fumée de tabac, parmi lesquelles plus de 250 sont classées dangereuses pour la santé, et au moins 50 identifiées comme cancérogènes chez l'être humain et l'animal. Sa composition exacte est influencée par plusieurs facteurs comme le type de produit, les propriétés du mélange de tabac, les additifs chimiques, le papier et le filtre utilisés, et la manière dont le fumeur fume [7].

La très grande majorité (85%) des cancers du poumon est liée au tabac. L'évolution de la mortalité par cancer du poumon suit étroitement la consommation de tabac avec un délai d'environ 20 ans entre la consommation du tabac avec la mortalité par cancer bronchique [8].

La définition de statut fumeur d'un individu [9] :

- Un non-fumeur est une personne ayant fumé moins de 100 cigarettes au cours de sa vie.
- Un ex-fumeur a sevré totalement et définitivement son tabagisme depuis plusieurs mois. Le délai le plus communément admis est 12 mois.
- Un fumeur actif est un fumeur non sevré depuis 12 mois.

L'arrêt du tabac est la mesure la plus efficace pour diminuer l'épidémie de cancer du poumon et également les autres pathologies respiratoires ou cardio-vasculaires liées au tabac. Seul le sevrage tabagique complet entraîne une réduction significative du risque de cancer du poumon et de la mortalité par cancer du poumon, sans toutefois atteindre le niveau des non-fumeurs [8]. Dans deux études nationales en Angleterre, Peto et al. ont rapporté que le risque cumulatif de cancer du poumon à l'âge de 75 ans était respectivement à 10%, 6%, 3% et 2% chez les hommes sevré du tabac à l'âge de 60, 50, 40 et 30 ans [10]. Pirie et al. ont réalisé une étude prospective chez un million de femme en Angleterre, dans cette étude le risque de mortalité lié au cancer du poumon était respectivement à 1.84 (1.45-2.34) et 3.34 (2.76-4.03) chez les femmes sevré du tabac vers l'âge des 25 à 34 ans et vers l'âge des 35 à 44 ans [11].

La notion de paquet année (PA) n'est cependant pas une bonne mesure du risque car la durée du tabagisme a un impact plus important sur le risque de cancer bronchique que la quantité fumée [12]. Ainsi le risque de cancer du poumon augmente de 7% pour chaque cigarette additionnelle fumée par jour et le risque relatif de cancer du poumon chez le fumeur augmente de 1.4 à 24 selon la quantité fumée [13].

En France, la réduction récente de la mortalité par cancer du poumon dans la population masculine est une conséquence de la diminution du tabagisme chez les hommes depuis les années 80. L'épidémie du cancer du poumon chez les femmes suit la consommation beaucoup plus récente du tabac chez les femmes. Les variations les plus spectaculaires ont été observées pour la classe d'âge des 35 à 44 ans : la mortalité chez les hommes a été divisée par deux en 10 ans et la mortalité chez les femmes a été multipliée par quatre en 15 ans [14].

Les modifications de localisation endobronchique et histologique des cancers du poumon avec l'augmentation de l'adénocarcinome bronchique et la diminution de carcinome épidermoïde bronchique ces dernières décennies semblent liées à l'épidémie du tabagisme et aux modifications de composition des cigarettes industrielles [15][16].

### *3.1.1.2 Tabagisme passif*

Öberg et al. ont réalisé une étude rétrospective dans 192 pays de 6 continents, dans laquelle 40% des enfants et 35% des non-fumeurs sont exposé passivement au tabac. L'exposition était plus élevée en Europe, en Océanie, en Asie du Sud Est et plus faible en Afrique. Plus de 600

000 décès dans le monde, la plupart chez les femmes, ont été attribués au tabagisme passif en 2004 [17].

L'exposition passive au tabac augmente le risque de cancer du poumon. Les méta-analyses ont conclu à une association causale entre l'exposition passive à la fumée du tabac et le risque de cancer du poumon chez des non-fumeurs. L'excès de risque de cancer du poumon était de 24% pour un non-fumeur vivant avec un conjoint fumeur [18][19].

### *3.1.1.3 Expositions environnementales et pollution de l'air*

**Le radon** est un gaz radioactif indolore, incolore et insipide. Il est issu de la désintégration radioactive naturelle de l'uranium présent dans toutes les roches et les sols. On peut retrouver le radon dans les environnements clos et mal ventilés comme les habitations, les écoles ou les lieux de travail [20]. Il est classé comme agent cancérigène avéré en 1987 et la 2<sup>ème</sup> cause de cancer du poumon en France après le tabac. Une évaluation quantitative de l'impact sanitaire de l'exposition domestique au radon en France publiée en 2018 par l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) et Santé publique France (SpF), ont montré que le radon était responsable environ 10% de décès liés aux cancers du poumon, soit environ 3000 décès par an en France. Son risque se cumule avec celui du tabac. Chez les patients décédés par cancer du poumon attribué au radon, 75% étaient fumeurs actifs, 20% étaient ex-fumeurs et 5% étaient non-fumeurs. Ainsi, à exposition au radon équivalente, le risque de développer un cancer du poumon était 20 fois supérieur chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs [21].

**La pollution domestique** est un facteur de risque reconnu chez les femmes asiatiques non-fumeuses. Dans une méta-analyse de Zhao et al., le risque de cancer du poumon était augmenté pour les femmes exposées au charbon domestique (OR=1.83, IC 95% 0.62-5.41) et pour les femmes non-fumeuses exposées à la vapeur d'huile de cuisson (OR=2.12, IC 95% 1.81-2.47) [22]. L'effet carcinogène est lié aux produits de la combustion de charbon ou de bois dans des maisons mal ventilées et aux fumées de cuisson à haute température d'huile végétale non raffinée [15].

**Les particules fines de la pollution atmosphérique** ont été classées dans le groupe 1 par le CIRC en 2013. Elles correspondent à un mélange complexe de substances organiques et minérales en suspension dans l'air, sous forme solide ou liquide. Il y a trois grands types de particules selon leur taille : PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> et PM<sub>0,1</sub>. Plusieurs études réalisées dans plusieurs pays ont montré une association entre un risque accru de cancer du poumon et l'exposition à long terme aux particules fines [23][24][25]. Dans une étude américaine sur les particules fines de type PM<sub>2,5</sub>, une augmentation de 10µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>2,5</sub> était associée à une augmentation de 8% de mortalité par cancer du poumon [25].

**La consommation d'opium** a été classée par le CIRC comme cancérigène avéré pour le cancer du poumon en septembre 2020. L'évaluation concerne la consommation, inhalée ou ingérée, d'opium brut, issu de déchets ou de sève d'opium. Elle ne peut être extrapolée aux autres opiacés (héroïne, morphine et codéine) ainsi qu'aux opioïdes de synthèse (fentanyl) utilisés en clinique [26]. Dans une étude cas-témoins, Naghibzadeh et al. ont rapporté un risque

augmenté chez les non-fumeurs consommateurs d'opium (OR=6.5, IC 95% 2.89-14.64). La relation dose-effet était également observée dans cette étude avec un risque plus élevé de cancer du poumon chez les forts consommateurs d'opium [27].

#### 3.1.1.4 Facteurs de risques professionnels

L'intrication étroite entre les différents facteurs de risque complique l'évaluation de la part attribuable aux expositions professionnelles. Cette difficulté est renforcée par l'importance majeure de la consommation de tabac, le nombre limité d'études prenant en compte l'ensemble des facteurs de risque professionnel, la méconnaissance habituelle des risques agricoles, la variabilité du risque pour un même agent dans le temps et dans l'espace, les difficultés à décrire et à quantifier chaque exposition, le long délai entre l'exposition et la survenue d'un cancer, l'évolution des risques en fonction des mesures de protection au cours des années, la survenue de nouveaux risques et enfin la difficulté à réaliser des études prospectives concernant l'ensemble des risques.

Environ 15% des cancers du poumon auraient une origine professionnelle, principalement lié à l'amiante.

**L'amiante** est une fibre minérale naturelle qui a été largement utilisée pour ses propriétés de résistance physico-chimique et d'isolation thermique et phonique. Elle a été interdite en 1997 en France suite aux nombreux rapports démontrant ses effets cancérigènes. Les professions les plus exposées sont : la construction et la réparation navale, la transformation et la fabrication de produits contenant de l'amiante, la fabrication d'éléments de construction en métal (ponts, cuves, canalisations, échafaudages, escaliers), les plombiers-tuyauteurs, les tôliers-chaudronniers, les soudeurs-oxycoupeurs, l'entretien automobile (plaquettes de frein), les charpentiers-couvreurs (fibrociment) [9]. La dimension des fibres d'amiante est déterminante pour évaluer leurs effets sur la santé : plus une particule est petite, plus elle peut pénétrer profondément dans l'appareil respiratoire et plus les fibres sont longues et fines, plus l'organisme a des difficultés à les éliminer, et plus elles sont dangereuses. Les fibres sont retenues dans les poumons et peuvent interagir localement avec les tissus et provoquer une inflammation du poumon et/ou du tissu qui l'enveloppe, la plèvre [28]. Markowitz et al. ont réalisé une étude chez 2377 étanchéistes hommes américains et ont montré une augmentation de la mortalité (RR=3.6, IC 95% 1.7-7.6) par cancer du poumon chez les étanchéistes non-fumeurs exposés à l'amiante [29].

Les données épidémiologiques montrent également un excès de risque chez les travailleurs fortement exposés aux **gaz d'échappement de moteur diesel**. Une méta-analyse chez 13 304 patients en Europe et au Canada, a retrouvé un risque accru de cancer du poumon associé à une exposition cumulative de diesel (OR=1.31, IC 95% 1.19-1.43) [30].

**Les rayonnements ionisants** sont classés cancérigènes avérés pour le cancer du poumon (groupe 1 du CIRC). Ils peuvent avoir deux types d'effets : des effets à court terme et systématiques à partir d'une certaine dose, qui résultent toujours d'un accident (on parle d'effets déterministes) ou des effets à plus long terme et non systématiques, comme le risque de cancer (on parle alors d'effets aléatoires). La source principale d'exposition aux

rayonnements ionisants est liée aux traitements des cancers par radiothérapie et aux examens d'imagerie médicale, la seconde source est la radioactivité naturelle et la troisième source est l'exposition industrielle [31].

### *3.1.1.5 Autres facteurs de risque*

#### **Le cannabis**

Le cannabis est la substance psychoactive illicite la plus fumée dans le monde. L'inhalation de fumée de cannabis expose la muqueuse respiratoire à des produits de combustion irritants ou potentiellement cancérigènes. Un joint équivaut à 3 ou 4 cigarettes industrielles en termes d'aérocontaminant toxique. Le rôle propre du cannabis est difficile à distinguer de celui du tabac. Plusieurs études ont été réalisées pour rechercher le lien direct entre l'inhalation chronique de fumée de cannabis et le risque de cancer du poumon sans pouvoir le démontrer formellement [32][33]. Une méta-analyse a été publiée en 2021 sur huit études portant sur le lien de cannabis et cancer du poumon. Cette méta-analyse n'a pas montré d'association directe entre l'exposition à la fumée de cannabis et le risque de cancer du poumon. Cependant, il faut souligner les limites de ces études par la consommation très hétérogène de cannabis, le manque d'information chez les consommateurs de cannabis et les difficultés méthodologiques dans ces études [34].

#### **E-cigarette**

La cigarette électronique ou e-cigarette a été introduite sur le marché européen en 2005. La cigarette électronique sert à délivrer de la fumée artificielle aromatisée contenant ou non de la nicotine. Le principe est de provoquer par un chauffage doux (environ 60°C) un aérosol. Il ne s'agit pas d'une combustion contrairement à la cigarette traditionnelle avec la température jusqu'à 500-700°C [35]. Un rapport de Santé Publique France de 2018 montrait que 3.8% de la population française utilisait de manière quotidienne la e-cigarette, chiffre en augmentation par rapport à 2017 [36]. Les aérosols d'e-cigarettes ont une composition différente de celle des cigarettes classiques. Les concentrations de carcinogènes (hydrocarbures aromatiques polycycliques, nitrosamines, métaux lourds, formaldéhyde, acétaldéhyde) sont de 9 à 450 fois moins élevées qu'avec la cigarette traditionnelle [37]. Tang et al. ont réalisé une étude pré-clinique chez les souris exposés à la cigarette électronique, après 54 semaines d'exposition 22.5% des souris ont développé un adénocarcinome bronchique [38]. A ce jour aucune étude clinique n'a montré un sur-risque de cancer du poumon associé à l'usage de l'e-cigarette [15].

### 3.1.2 Cancérogénèse

#### 3.1.2.1 Généralité sur la cancérogénèse

La théorie sur la cancérogénèse multi-étapes a été donnée par Foulds en 1954 puis confortée par sa propre observation et publiée en 1969 et 1975 [39]. En 1954, Armitage et Doll ont réalisé les analyses statistiques pour étudier la relation entre l'âge et la mortalité des patients atteints des cancers solides et avaient également proposé la théorie multi-étapes de cancérogénèse avec pour les tumeurs solides, six à dix altérations spécifiques s'accumulent dans une même cellule [40].

Cette théorie a été d'abord démontrée chez les rongeurs, puis Vogelstein et al. dans une publication en 1988 ont démontré les différentes étapes de l'évolution cellulaire du cancer colo-rectal chez l'homme. La figure 1 représente les modifications phénotypiques de la morphologie de la muqueuse du côlon qui correspondent à l'acquisition séquentielle d'altérations génétiques [41] [42].

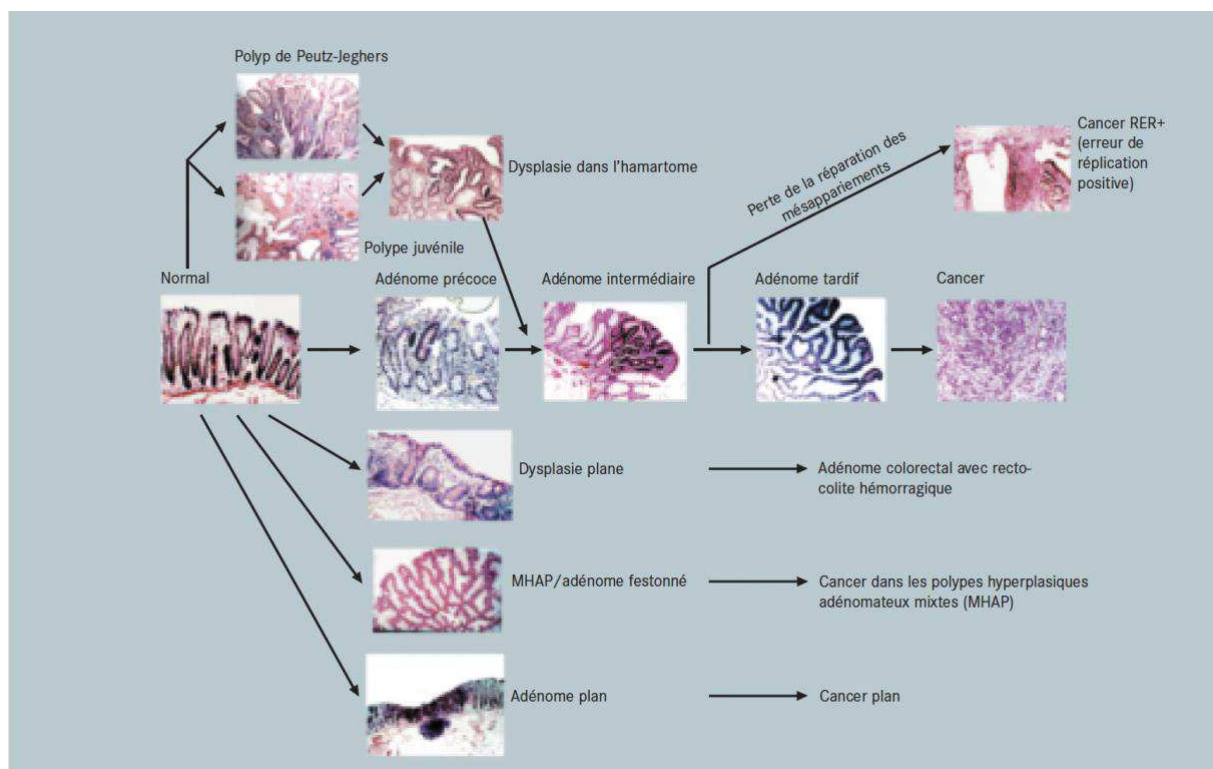


Figure 1 : Représentation histologique de la pathogenèse du cancer colorectal. Figure issue de Stewart et IARC, 2003 [42].

Au cours des années 1970-1980, on a démembré les mécanismes de la cancérogénèse à l'échelle moléculaire avec la découverte des oncogènes et des gènes suppresseurs du tumeur. Depuis 1990, on a mis en évidence les mécanismes de défense et de réparation de l'ADN, certains gènes en particulier le p53 joue un rôle important dans ces phénomènes. Dans la

suite, on a étudié la mort cellulaire programmée par apoptose et les mécanismes d'altération du système apoptotique [43].

Douglas Hanahan et Robert Weinberg sont deux chercheurs spécialisés en cancérologie. En 2000, ils ont publié un article de synthèse dans la revue *Cell* où ils décrivent six caractéristiques distinctives de la cancérogénèse [44]. Dans une mise à jour publiée en 2011, ils ont ajouté quatre nouvelles caractéristiques distinctives. Ces dix caractéristiques distinctives sont essentielles pour comprendre le cancer et faire progresser la recherche dans ce domaine. Les nouvelles thérapies, ciblées sur chaque caractéristique ou mécanisme de carcinogénèse, sont développées à partir de ces travaux [45][46].

Ces dix caractéristiques distinctives sont (Fig. 2)[45] :

- Maintien des signaux de prolifération
- Échappement aux suppresseurs de croissance
- Échappement à la destruction par le système immunitaire
- Activation de l'immortalité réplivative
- Inflammation induite par la tumeur
- Activation de l'invasion et des métastases
- Induction de l'angiogénèse
- Instabilité génomique et mutation
- Résistance à la mort cellulaire
- Dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire



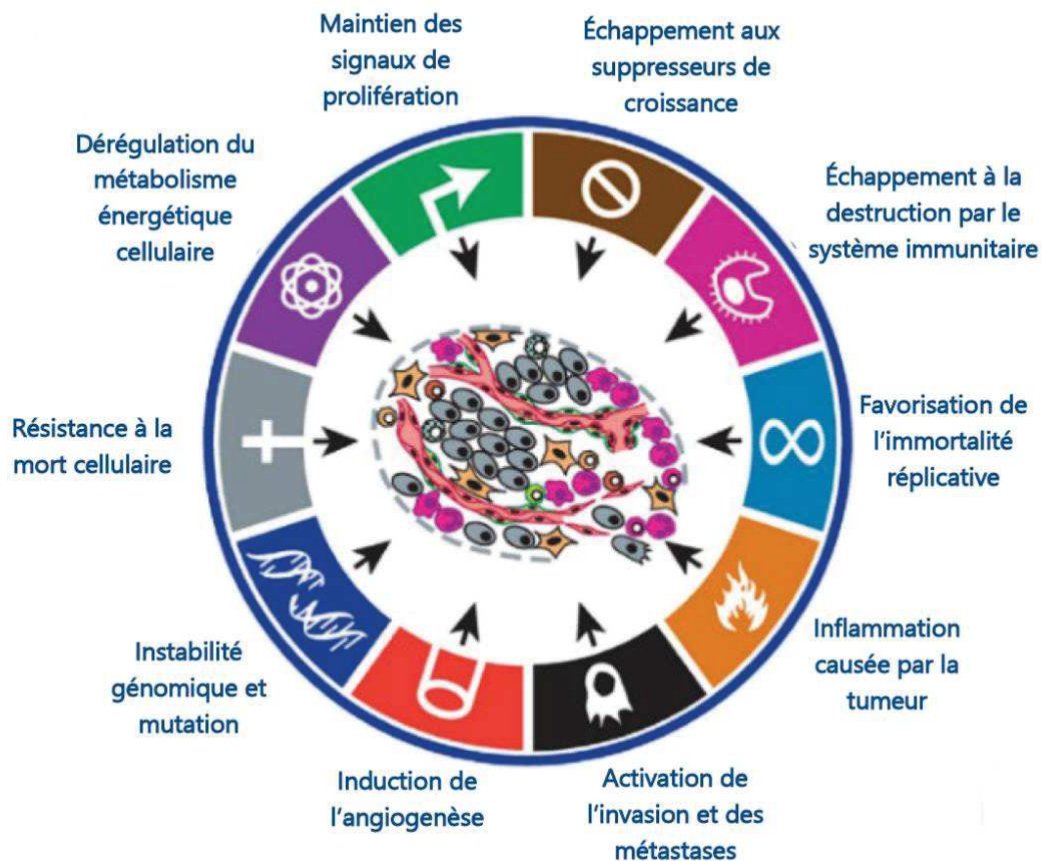


Figure 2 : Dix caractéristiques distinctives de cancer. Figure adaptée selon Hanahan et Weinberg, 2011 [45].

### 3.1.2.2 Bases cellulaires du cancer bronchique primitif

Il existe deux principaux types de cancers du poumon : le carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) et le carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC). Ils se distinguent par la taille et l'aspect des cellules tumorales examinées au microscope.

Le carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) est formé de cellules neuroendocrines. Ce sont des cellules de petite taille, au cytoplasme peu abondant, dont le noyau a une chromatine foncée et homogène sans nucléole proéminent. Les noyaux sont souvent entassés, ce qui donne l'impression qu'ils se moulent les uns sur les autres (moulage nucléaire). Le CBPC a une localisation centrale parce qu'il naît des cellules neuroendocrines du revêtement épithélial des bronches de premier ou second ordre. La différenciation neuroendocrine des cellules tumorales reste évidente par des granules neurosécrétoires visibles en microscopie électronique, comme ceux des cellules neuroendocrines normales [47].

Le carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) diffère du carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) par une taille cellulaire plus grande, notamment en raison de leur cytoplasme plus abondant. Les cellules tumorales ont souvent un noyau avec un ou des nucléoles proéminents. L'adénocarcinome bronchique se distingue par la production de mucine ou la formation de glandes ou de papilles, sa localisation préférentielle est périphérique parce que la cellule d'origine est le pneumocyte alvéolaire de type II. Le cancer bronchique épidermoïde se distingue par la production de kératine ou la formation de ponts intercellulaires, il provient des cellules basales du revêtement bronchique avec comme conséquence une localisation le plus souvent centrale [47].

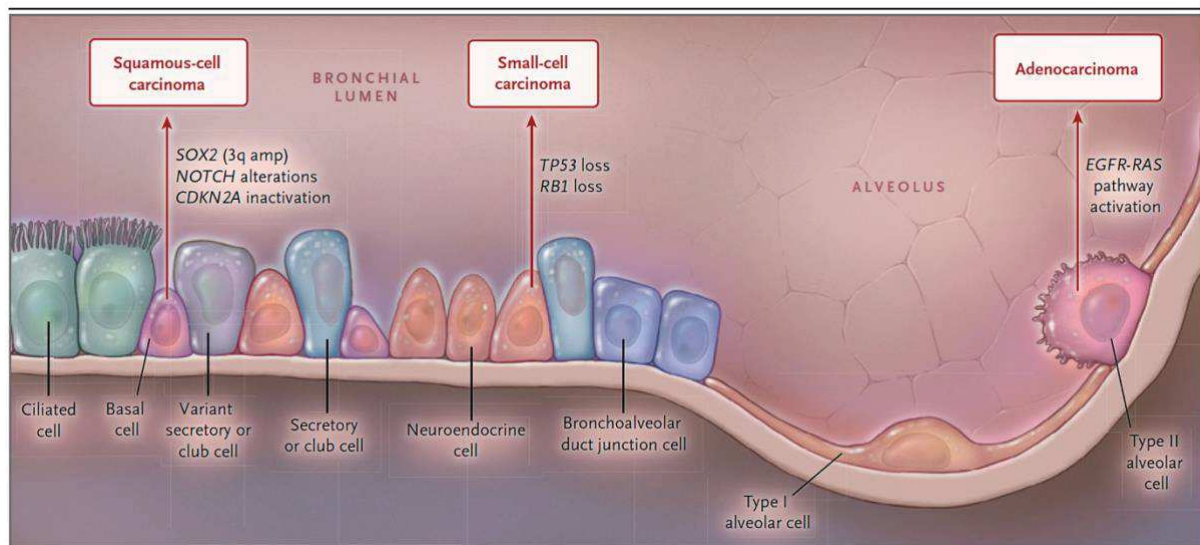


Figure 3 : Origine cellulaire de trois types histologiques fréquents de cancer bronchique primitif. L'adénocarcinome bronchique se développe à partir des pneumocytes de type II, le cancer bronchique épidermoïde se développe à partir des cellules basales et le carcinome bronchique à petites cellules est formé de cellules neuroendocrines. Figure issue de Swanton et Govindan, 2016 [48].

### 3.1.2.3 Bases moléculaires du cancer bronchique primitif

On distingue deux principaux types de carcinogénèse : la **cancérogénèse multi-étapes** et **l'addiction oncogénique**.

#### 3.1.2.3.1 Cancérogénèse multi-étapes

La transformation maligne comme décrite au-dessus est un processus en plusieurs étapes, typiquement une progression à partir d'une lésion bénigne vers une tumeur maligne. Cette évolution des cellules malignes est provoquée par l'accumulation consécutives d'altération génétique. La cancérogénèse multi-étapes a été initialement décrite pour le cancer colorectal mais semble pouvoir s'appliquer à tous les types de tumeurs [42]. Dans les cancers

bronchiques primitifs, le carcinome épidermoïde est une bonne illustration de cancérogénèse multi-étapes. En 2000, Nicholson et al. ont réalisé une étude histo-pathologique qui aboutit à la classification des lésions squameuses pré-invasives bronchiques : normale, dysplasie légère, dysplasie modérée, dysplasie sévère et carcinome in-situ (Fig. 4) [49][50].

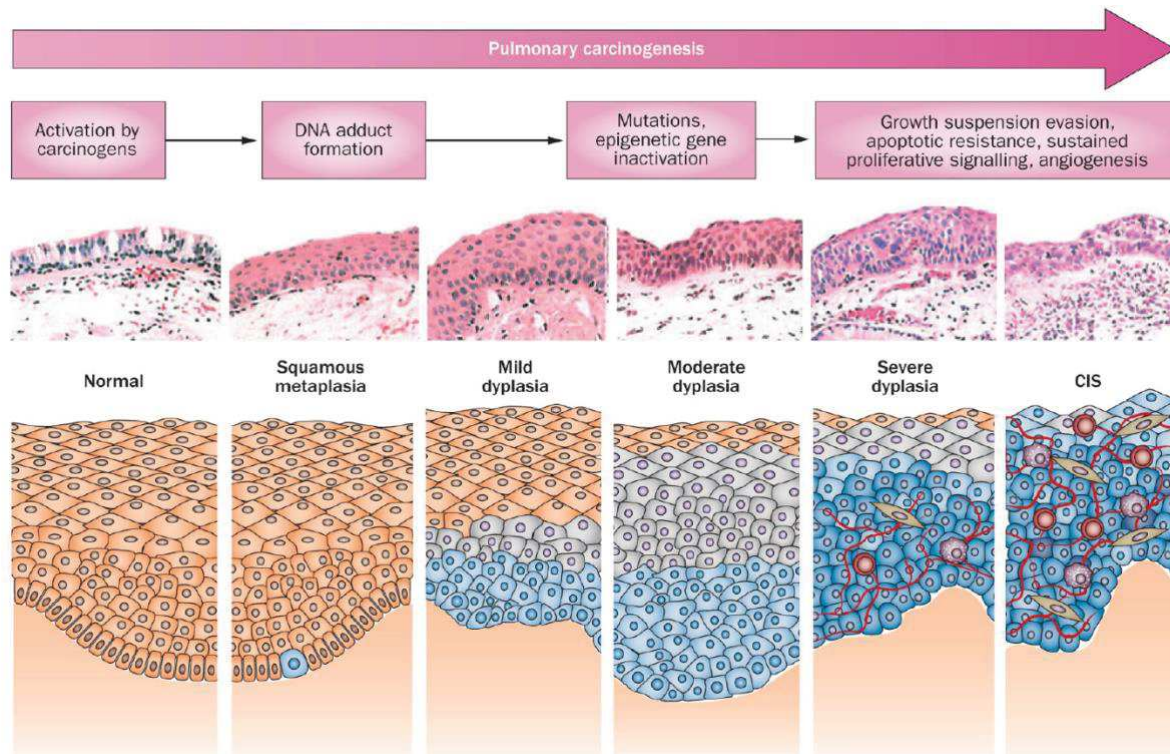


Figure 4 : Cancérogénèse multi-étapes de carcinome bronchique épidermoïde. Figure issue de Keith et Miller, 2013 [50]. CIS : carcinome *in-situ*

A partir du modèle de cancérogénèse multi-étapes, plusieurs essais pré-cliniques et cliniques de chimiothérapie préventive ont été réalisés. L'idée est de traiter les lésions précurseurs potentielles de la cancérogénèse. Malheureusement, toutes ces études (Aspirine [51], vitamine A [52], isotrétinoïne [53], vitamine E [54], supplémentation multivitaminique [55], sélénium [56]) n'ont pas donné de résultat significatif.

### 3.1.2.3.2 Addiction oncogénique

Dans le modèle **d'addiction oncogénique**, une seule altération moléculaire est suffisante pour faire passer une cellule d'un phénotype normal vers un phénotype la transformant et la maintenant dans cet état [57]. Les cellules humaines deviennent malignes suite à l'activation des oncogènes et à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs. Les mutations des gènes sont la conséquence directe de l'altération de l'ADN par des agents exogènes ou endogènes, ou d'erreurs dans les systèmes de réparation de l'ADN [42].

Plusieurs types d'altérations moléculaires peuvent entraîner une addiction oncogénique. Il s'agit principalement de mutations et de réarrangements. L'identification des mutations activatrices de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor receptor, EGFR) en 2004 dans le carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC), a abouti au développement d'une thérapie ciblée de 1<sup>e</sup> génération par Gefitinib [58][59]. En 2007, le réarrangement de ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) a été découvert [60]. Depuis plusieurs autres addictions oncogéniques ont été identifiées dans les cancers bronchiques primitifs : réarrangement de ROS1 [61], fusion de RET [62], de NTRK1 [63] et de NRG1 [64], mutations de BRAF (V600E et non-V600E) [65][66], mutations ou amplification de MET [67][68] et d'autres altérations plus rares (Fig. 5). A noter que les mutations de KRAS font partie des altérations génomiques les plus fréquentes des CBNPC, elles sont identifiées dans 20 à 40% des adénocarcinomes bronchiques et dans 5% des carcinomes bronchiques épidermoïdes [69][70]. Les mutations de KRAS ont très longtemps été considérées comme « non ciblables » mais récemment des essais cliniques utilisant des molécules ciblant la mutation KRAS G12C ont montré des résultats prometteurs qui ouvre une nouvelle voie thérapeutique pour les CBNPC [71][72].

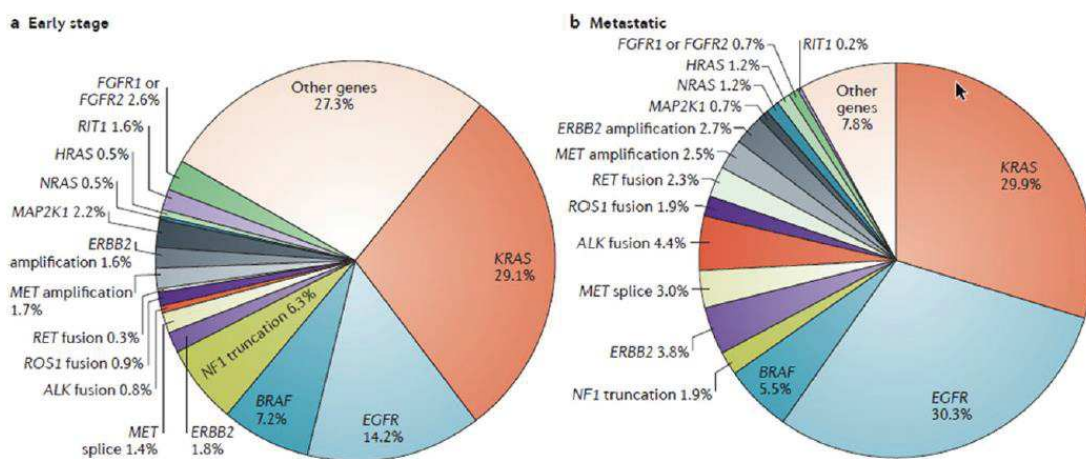


Figure 5 : Prévalence de l'addiction oncogénique pour l'adénocarcinome bronchique (a) stade localisé et localement avancé (b) stade métastatique. Figure publiée par Skoulidis et Heymach, 2019 [73]. Données issues de la cohorte de PanCancer Atlas of The Cancer Genome Atlas (TCGA) [74][75][76], de Imielinski et al. [77] et de Kadara et al. [78], de MSK-IMPACT de Jordan et al. [79], de FoundationOne de Frampton et al. [68].

Les thérapies ciblées ont révolutionné le traitement des CBNPC. Elles représentent aujourd'hui la clé de voûte de la prise en charge de certains cancers bronchiques primitifs et ont permis de considérablement améliorer le pronostic de ces patients. La société européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology, ESMO) a recommandé en 2020 de rechercher principalement quatre types d'altérations moléculaires accessibles à des thérapies ciblées commercialisées : les mutations EGFR et de BRAF, les réarrangements de ALK et de ROS1 [80]. L'institut National du Cancer (INCa) en France recommande également de

rechercher les mutations de KRAS et de l'exon 20 de HER2. Les patientes présentant ces mutations doivent être orientés vers des essais cliniques [4].

### 3.1.3 Types histologiques de cancer bronchique primitif

Globalement, on distingue deux grands types histologiques [9].

- Les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent environ 85% des CBP dont les plus fréquents sont :
  - Les adénocarcinomes bronchiques
  - Les carcinomes bronchiques épidermoïdes
  - Les carcinomes indifférenciés de type NOS
- Les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC) représentent environ 15% des CBP.

La classification histo-pathologique a été établie par l'OMS en 1967 et 1981 pour le cancer du poumon, en 1999 pour le cancer du poumon et de la plèvre et en 2004 pour le cancer du poumon, de la plèvre, du thymus et du cœur. Cependant, la classification de l'OMS en 2004 a été établie seulement sur l'aspect morphologique des tumeurs opérées. Les classifications de l'OMS en 1999 et en 2004 sont représentées dans l'Annexe 1 et 2 [81][82].

Grâce aux progrès de la compréhension de l'oncogénèse pulmonaire, la découverte des addictions oncogéniques et l'apparition des thérapies ciblées, qui nécessitent de rechercher des anomalies moléculaires ciblables alors même que le développement de techniques de diagnostic moins invasives, est à l'origine d'une raréfaction du matériel disponible au diagnostic. Il a donc été établie en parallèle une classification histo-moléculaire, des recommandations pour l'analyse des petits prélèvements et des terminologies adaptées aux prélèvements biopsiques et cytologiques. La classification a été révisée en 2015 pour le cancer du poumon sur la base d'un consensus entre trois sociétés savantes, l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS) publié en 2011 (Tableau 2) [83][84][85].

Tableau 2 : Classification anatomo-pathologique des tumeurs thoraciques selon l'OMS en 2015. Tableau adaptée selon Travis et al, 2015 [83].

Types et sous-types histologiques	Code ICDO <sup>a</sup>
<b>TUMEURS ÉPITHÉLIALES</b>	
<b>Adénocarcinome</b>	8140/3
Adénocarcinome lépidique <sup>b</sup>	8250/3
Adénocarcinome acinaire	8551/3
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Adénocarcinome micro papillaire <sup>b</sup>	8265/3
Adénocarcinome solide	8230/3
Adénocarcinome invasif mucineux <sup>b</sup>	8253/3
Adénocarcinome invasif mixte mucineux et non mucineux	8254/3
Adénocarcinome colloïde	8480/3
Adénocarcinome fœtal	8333/3
Adénocarcinome entérique <sup>b</sup>	8144/3
Adénocarcinome avec invasion minime <sup>b</sup>	
Non mucineux	8256/3
Mucineux	8257/3
Lésions pré-invasives	
Hyperplasie adénomateuse atypique	8250/0
Adénocarcinome <i>in situ</i> <sup>b</sup>	
Non mucineux	8250/2
Mucineux	8253/2
<b>Carcinome malpighien (ou épidermoïde)</b>	8070/3
Carcinome malpighien kératinisant <sup>b</sup>	8071/3
Carcinome malpighien non kératinisant <sup>b</sup>	8072/3
Carcinome malpighien basaloïde <sup>b</sup>	8083/3
Lésion pré-invasive	
Carcinome malpighien <i>in situ</i>	8070/2
<b>Tumeurs neuroendocrines</b>	
Carcinome à petites cellules	8041/3
Carcinome à petites cellules composite	8045/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite	8013/3
Tumeurs carcinoïdes	
Tumeur carcinoïde typique	8240/3
Tumeur carcinoïde atypique	8249/3
Lésion pré-invasive	
Hyperplasie neuroendocrine diffuse pulmonaire idiopathique	8040/0
<b>Carcinome à grandes cellules</b>	8012/3
<b>Carcinomes adénosquameux</b>	8560/3
<b>Carcinomes sarcomatoïdes</b>	
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinosarcome	8980/3
Blastome pulmonaire	8972/3
<b>Autres carcinomes et carcinomes inclassés</b>	
Carcinome « lymphoepitheloma-like »	8082/3

Tableau 2 (suite) : Classification anatomo-pathologique des tumeurs thoraciques selon l'OMS en 2015. Tableau adaptée selon Travis et al, 2015 [83].

Carcinome avec réarrangement NUT <sup>b</sup>	8023/3
<b>Tumeurs de type glandes salivaires</b>	
Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Adénome pléomorphe	8940/0
<b>Papillomes</b>	
Papillomes malpighien	8052/0
Exophytique	8052/0
Inversé	8053/0
Papillome glandulaire	8260/0
Papillome mixte malpighien et glandulaire	8560/0
<b>Adénomes</b>	
Pneumocytome sclérosant <sup>b</sup>	8832/0
Adénome alvéolaire	8251/0
Adénome papillaire	8260/0
Cystadénome mucineux	8470/0
Adénome des glandes mucineuses	8480/0
<b>TUMEURS MÉSENCHYMATEUSES</b>	
Hamartome pulmonaire	8992/0
Chondrome	9220/0
PEComes <sup>b</sup>	
Lymphangioliéiomyomatose	9174/1
PECome bénin <sup>b</sup>	8714/0
Tumeur à cellules claires	8005/0
PECome malin <sup>b</sup>	8714/3
Tumeur myofibroblastique congénitale péri bronchique	8827/1
Lymphangiomatose diffuse pulmonaire	
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	8825/1
Hémangioendothéliome épithéloïde	9133/3
Blastome pleuropulmonaire	8973/3
Synovialo-sarcome	9040/3
Sarcome intimal de l'artère pulmonaire	9137/3
Sarcome myxoïde pulmonaire avec translocation EWSR1-CREB1 <sup>b</sup>	8842/3
Tumeurs myoépithéliales <sup>b</sup>	
Myoépithéliome	8982/0
Carcinome myoépithélial	8982/3
<b>TUMEURS LYMPHOHISTIOCYTIQUES</b>	
Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du MALT	9699/3
Lymphome diffus à grandes cellules	9680/3
Granulomatose lymphomatoïde	9766/1
Lymphome intravasculaire diffus à grandes cellules <sup>b</sup>	9712/3
Histiocytose pulmonaire Langerhansienne	9751/1
Maladie d'Erheim-Chester	9750/1

Tableau 2 (suite) : Classification anatomo-pathologique des tumeurs thoraciques selon l'OMS en 2015. Tableau adaptée selon Travis et al, 2015 [83].

<b>TUMEURS D'ORIGINE ECTOPIQUE</b>	
Tumeurs germinales	
Tératome, mature	9080/0
Tératome, immature	9080/1
Thymome intra pulmonaire	8580/3
Mélanome	8270/3
Méningiome, NOS	9530/0
<b>TUMEURS MÉTASTATIQUES</b>	
<sup>a</sup> code ICDO : 0-tumeur bénigne, 1-non spécifique, non certain pour le caractère malin, 2-carcinome in situ et grade III de néoplasie intraépithéliale, 3-tumeur maligne.	
<sup>b</sup> nouveau terme histologique par rapport à la classification de l'OMS en 2004	

Quelques principaux changements sur la nouvelle classification de l'OMS en 2015 [83][84].

- a) Pour les adénocarcinomes :
  - On voit disparaître le carcinome bronchiolo-alvéolaire qui est une source de confusion entre les radiologues et les anatomo-pathologistes et englobant deux entités de pronostic bien différent avec une forme mucineuse presque toujours invasive et péjorative.
  - On voit apparaître
    - L'adénocarcinome in situ avec l'hyperplasie adénocarcinomateuse atypique dans les lésions pré-invasives.
    - L'adénocarcinome à invasion minime avec la présence d'un foyer invasif de moins de 0,5 cm et qui a un pronostic favorable.
    - L'adénocarcinome mucineux invasif qui correspond à l'ancien bronchiolo-alvéolaire mucineux.
    - Le terme lépidique qui désigne une composante non invasive.
    - La formulation du diagnostic des adénocarcinomes sur pièce opératoire qui sont classés selon la forme architecturale prédominante : papillaire, acinaire, solide...
    - La recherche des addictions oncogéniques
- b) Le carcinome bronchique épidermoïde est reclassé en fonction du sous-type : kératinisant, non kératinisant et basaloïde.
- c) Le carcinome neuro-endocrine bronchique à grandes cellules est aujourd'hui classé avec d'autres carcinomes neuro-endocrines.
- d) Le diagnostic du carcinome bronchique à grandes cellules est restreint aux pièces opératoires.



Le réseau FRANCIM (France Cancer Incidence et Mortalité) est le réseau français des registres de cancers. Selon ce réseau, entre 1990 et 2018, la répartition des cas incidents de cancer du poumon selon le type histologique a considérablement évolué au cours des 30 dernières années en France. La part des carcinomes épidermoïdes bronchiques a diminué dans les deux sexes, elle est passée de 51.5% entre 1990-1994 à 26.7% entre 2010 et 2015 chez les hommes, et de 27.3% à 12.7% chez les femmes. A contrario, la part des adénocarcinomes bronchiques a augmenté dans les deux sexes, ils constituaient déjà le type histologique le plus fréquent chez les femmes au début des années 1990, ils deviennent désormais le type histologique prédominant y compris chez les hommes, passant de 17.2% entre 1990 et 1994 à 42.1% entre 2010 et 2015, et de 36.7% à 56.6% chez les femmes. La part des carcinomes bronchiques à petites cellules a diminué entre 1990-1994 et 2010-2015 dans les deux sexes, passant de 14% à 11.3% chez les hommes, et de 15.0% à 11.6% chez les femmes [86].

### 3.1.4 Classification TNM du cancer du poumon

La classification TNM est une classification internationale qui permet d'établir le stade d'un cancer, évaluer le pronostic et surtout guider la thérapeutique. La lettre T est l'initiale de « tumor » et correspond à la taille de la tumeur, la lettre N est l'initiale de « node » qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis, la lettre M est l'initiale de « metastasis » et signale la présence ou l'absence de métastases.

Historiquement, la première classification du cancer du poumon a été établie par le français Pierre Denoix entre 1943 et 1952. Cette classification a été validée par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et la première édition de la classification TNM a été publiée en 1968 [87][88]. Jusqu'à la classification TNM de 6<sup>e</sup> édition publiée en 1997 par Mountain, ces classifications ont subi plusieurs changements mais toujours sur des petites séries rétrospectives [89]. La classification TNM de 6<sup>e</sup> édition est représentée dans l'annexe 3.

L'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) a créé un comité (IASLC Staging Project) en 1998 chargé de conduire une large étude rétrospective multicentrique internationale pour préparer la classification TNM de 7<sup>e</sup> édition. Les données étaient issues de 46 sources dans 19 pays sur 67 725 cas de cancer du poumon. Une analyse statistique incluant une validation interne et externe, et non plus des avis d'experts, a permis de séparer les différents stades et d'apporter des modifications substantielles à la classification TNM, acceptées par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cette classification TNM de 7<sup>e</sup> édition a été publiée en 2007 [90]. La classification TNM de 7<sup>e</sup> édition est représentée dans l'annexe 4.

Utilisant une méthodologie similaire, l'IASLC a réalisé des analyses statistiques basées sur le pronostic à partir de 94 708 cas de cancer du poumon diagnostiqué entre 1999 et 2010 dans 16 pays aux États-Unis, en Europe et en Asie avec une répartition géographique plus homogène qui a permis de proposer des nouveaux changements pour la classification TNM de 8<sup>e</sup> édition publiée en 2016 (Tableau 3 et 4) [91] [92].

Tableau 3 : Classification TNM de 8<sup>e</sup> édition du cancer du poumon. Tableau adapté selon Goldstraw et al, 2016 [92].

<b>T (tumeur primitive)</b>	
<b>Tx</b>	Tumeur primitive non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaire mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques
<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumeur ≤ <b>3cm</b> dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon et 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)
<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome minimalement invasif
<b>T1a</b>	Tumeur ≤ 1cm
<b>T1b</b>	Tumeur > 1cm mais ≤ 2cm
<b>T1c</b>	Tumeur > 2cm mais ≤ 3cm
<b>T2</b>	Tumeur > <b>3cm mais ≤ 5cm</b> ou avec un quelconque des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène</li> <li>- Envahissement de la plèvre viscérale</li> <li>- Existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive</li> </ul>
<b>T2a</b>	Tumeur > 3cm mais ≤ 4cm
<b>T2b</b>	Tumeur > 4cm mais ≤ 5cm
<b>T3</b>	Tumeur > <b>5cm mais ≤ 7cm</b> Ou associée à un (des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe Ou envahissement directement : <ul style="list-style-type: none"> <li>- La paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet)</li> <li>- Le nerf phrénique</li> <li>- La plèvre pariétale ou le péricarde pariétal</li> </ul>
<b>T4</b>	Tumeur > <b>7cm</b> Ou associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon Ou envahissement directement <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le médiastin</li> <li>- Le cœur ou les gros vaisseaux</li> <li>- La trachée ou la carène</li> <li>- Le diaphragme</li> <li>- Le nerf récurrent</li> <li>- L'œsophage</li> <li>- Un(des) corps vertébral(aux)</li> </ul>
<b>N (adénopathies)</b>	
<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu
<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ ou hilaires homolatérales incluant une extension directe
<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales
<b>M (métastases à distance)</b>	
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Existence des métastases à distance
<b>M1a</b>	Nodule(s) tumoral(aux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
<b>M1b</b>	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
<b>M1c</b>	Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes

Tableau 4 : Classification TNM de 8<sup>e</sup> édition du cancer du poumon, classification par stade.  
Tableau adapté selon Goldstraw et al, 2016 [92].

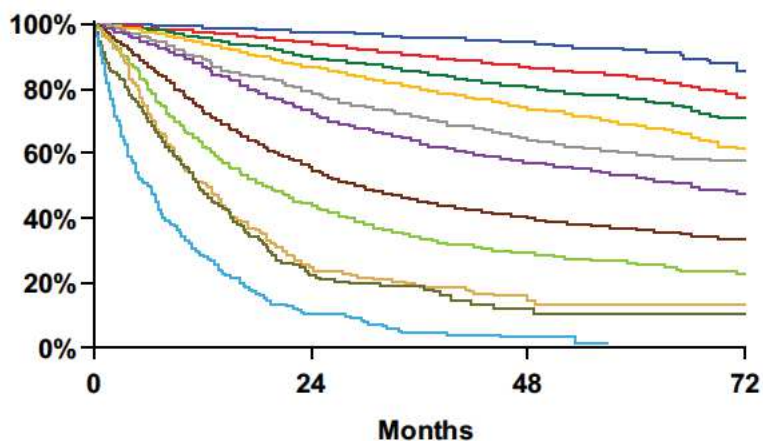
	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>Tout N</i>	M1c <i>Tout N</i>
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Le cancer du poumon est souvent découvert à un stade tardif. Environ 60% des patients ont été diagnostiqués au stade III et IV selon les données françaises de l'étude PETRI (Prévention et Épidémiologie des tumeurs en région Île-de-France) en 1994-1999 et 78% des patients ont été diagnostiqués au stade localement avancé ou métastatique selon les données américaines du programme de SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) en 1999-2005 [93].

Les explications probables pour le diagnostic tardif du cancer du poumon sont [9]:

- Le poumon et les bronches n'ont pas d'innervation nociceptive (pas de douleur).
- Les symptômes révélateurs du cancer du poumon ne sont pas spécifiques (surtout chez le fumeur).
- Les symptômes n'apparaissent que lorsque des organes centraux (bronches ou vaisseaux) ou périphériques (paroi, plèvre) sont touchés, ou en cas de métastase(s).

Le pronostic du cancer du poumon est intimement lié au stade du cancer. Selon l'étude de l'IASLC sur 94 708 patients atteints du cancer du poumon dans 16 pays : les stades I avaient une survie à 5 ans de l'ordre de 68% à 92%, les stades II de 53% à 60%, les stades III de 13% à 36%, les stades IV-A à 10% et aucun patient n'est vivant à 5 ans avec un stade IV-B lors du diagnostic initial (Fig. 6) [92].



Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

Figure 6 : Taux de survie à 24 mois et à 60 mois par stade selon la classification TNM de 8<sup>e</sup> édition. Figure issue de Goldstraw, 2016 [92].  
MST : Median survival time

Au stade métastatique, c'est-à-dire au stade IV, le pronostic est lié au site de métastase, le nombre de métastase par organe et le nombre de site métastatique. Une autre étude de l'IASLC sur 2411 patients atteintes du carcinome bronchique non à petites cellules au stade métastatique : les stades M1a avaient une médiane de survie à 11.5 mois ; les stades M1b à 11.4 mois et les stades M1c à 6.3 mois [94].

Le stade M1a est défini par la présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux, ou pleurésie maligne ou péricardite maligne. Cette étude n'a pas retrouvé de différence significative en ce qui concerne le pronostic en fonction de la localisation des métastases au stade M1a [94].

Pour le stade M1b, c'est-à-dire une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe : la glande surrénalienne apparaissait comme le site ayant le plus mauvais pronostic avec une

médiane de survie à 6.5 mois alors que la médiane de survie est à 12.6 mois pour la métastase unique osseuse, 12.1 mois pour la métastase unique cérébrale et 11.9 mois pour la métastase unique hépatique [94].

On divise le stade M1c par multiples lésions métastatiques dans un seul organe et multiples lésions métastatiques dans plusieurs organes. Chez les patients au stade M1c avec multiples lésions métastatiques dans un seul organe, le pronostic est plus mauvais que ceux au stade M1b. La médiane de survie pour les patients qui ont des multiples lésions métastatiques au niveau surrénalien, osseux, cérébral et hépatique est respectivement à 2.8 mois, 7 mois, 7.5 mois et 6.5 mois. Le pronostic du stade M1b était significativement meilleur que celui du stade M1c [94].

## 3.2 Épidémiologie

### 3.2.1 Cancer du poumon dans le monde

#### 3.2.1.1 Incidence et mortalité du cancer du poumon par rapport aux autres cancers dans le monde

Le GLOBOCAN est une base de données en ligne gérée par le Centre International de Recherche sur Cancer (CIRC) qui estime l'incidence et la mortalité de 36 types de cancer dans 185 pays. En 2020, l'incidence de cancer est environ 19 millions de cas. Le cancer est la première cause de mortalité dans le monde, avec environ 10 millions de décès [95].

Les cancers qui ont l'incidence la plus élevée dans le monde sont respectivement le cancer du sein (2.26 millions de cas), le cancer du poumon (2.21 millions de cas), le cancer du côlon et du rectum (1.93 millions de cas), le cancer cutané (sauf mélanome) (1.20 millions de cas) et le cancer de l'estomac (1.09 millions de cas) [3][95].

Les cancers qui ont la mortalité la plus élevée sont respectivement le cancer du poumon (1.80 millions de décès), le cancer du côlon et du rectum (916 000 décès), le cancer du foie (830 000 décès), le cancer de l'estomac (769 000 décès) et le cancer du sein (685 000 décès) [3][95].

Parmi tous les cancers, le cancer du poumon est donc à la première place en termes de mortalité et à la deuxième place en termes d'incidence dans le monde en 2020 chez les deux sexes et pour tous les âges (Fig. 7) [95]. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur dans le monde.

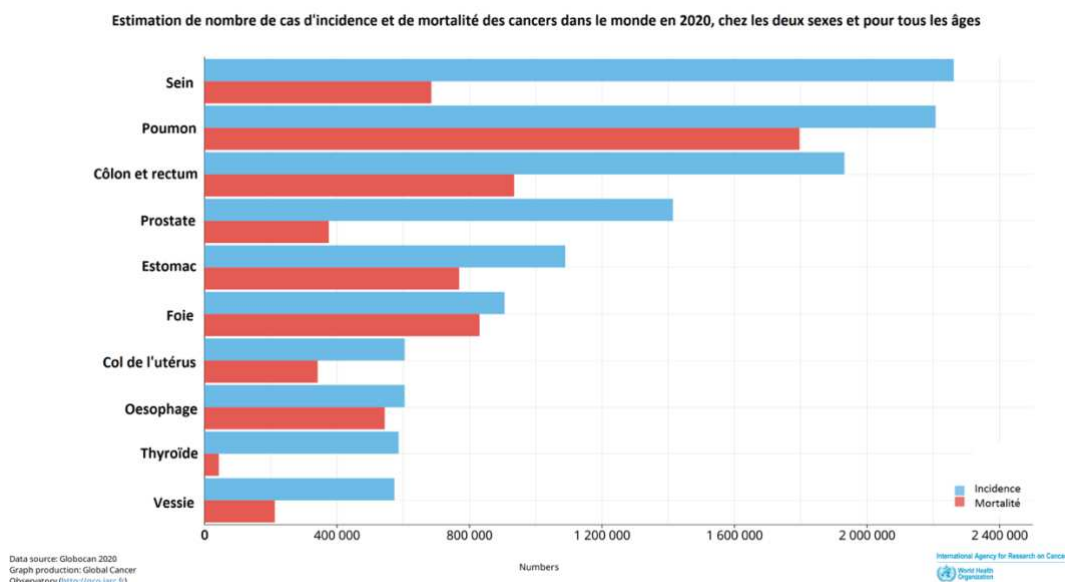


Figure 7 : Estimation de nombre de cas d'incidence et de mortalité des cancers dans le monde en 2020, chez les deux sexes et pour tous les âges. Figure adaptée selon la source de GLOBOCAN, 2020, publiée par Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) [95].

Chez les hommes, le cancer du poumon est à la première place en termes de mortalité et d'incidence dans le monde (Fig. 8) alors chez les femmes il occupe la deuxième place en termes de mortalité après le cancer du sein et la troisième place en termes d'incidence après le cancer du sein et le cancer colo-rectal (Fig. 9) [95].

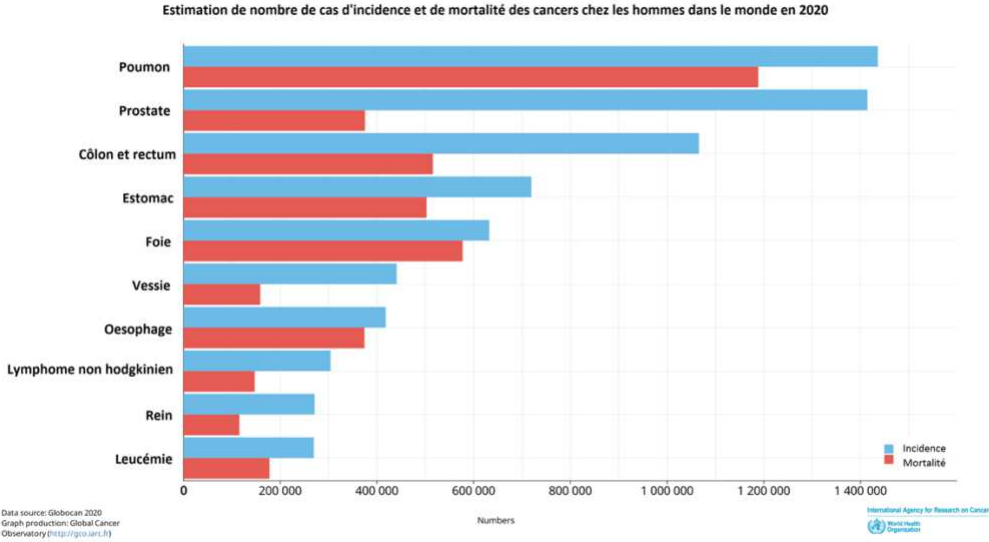


Figure 8 : Estimation de nombre de cas d'incidence et de mortalité des cancers chez les hommes dans le monde en 2020. Figure adaptée selon la source de GLOBOCAN, 2020, publiée par Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) [95].

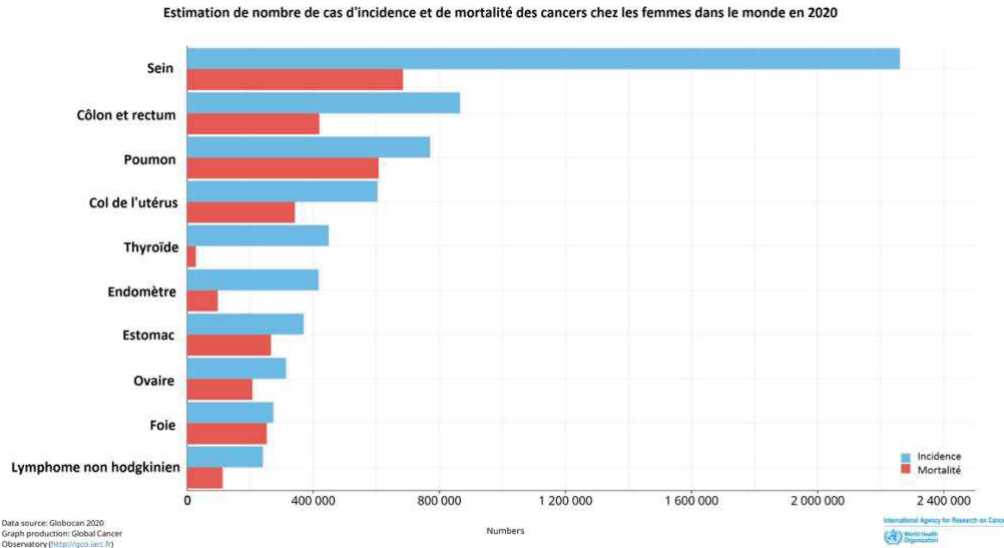


Figure 9 : Estimation de nombre de cas d'incidence et de mortalité des cancers chez les femmes dans le monde en 2020. Figure adaptée selon la source de GLOBOCAN, 2020, publiée par Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) [95].



### 3.2.1.2 Répartition de l'incidence et de la mortalité de cancer du poumon dans le monde

Selon les données de GLOBOCAN en 2020, l'incidence du cancer du poumon est la plus élevée en Polynésie/ Micronésie et en Asie de l'Est, en Europe et en Amérique du Nord. L'incidence du cancer du poumon est faible dans les pays africains, en Asie centrale, en Amérique centrale et du Sud (Fig. 10) [95]. L'incidence faible dans ces régions peut être expliquée d'abord par la consommation tabagique plus faible particulièrement chez les femmes, moins d'exposition professionnelle par rapport aux pays développés, manque de base de données sur l'incidence et la mortalité par cancer du poumon, manque de moyens pour le diagnostic de cancer du poumon et faux diagnostic de tuberculose pulmonaire par les cliniciens [96][97].

Le taux de mortalité par cancer du poumon est bien inférieur au taux d'incidence en Amérique du Nord et en Europe (sauf Europe centrale et de l'Est). Alors que le taux de mortalité par cancer du poumon est presque égal au taux d'incidence en Afrique, en Asie, en Amérique du Sud et en Amérique centrale (Fig. 10) [95]. Ces résultats peuvent être expliqués par l'échec de la prévention primaire du cancer du poumon, le diagnostic du cancer du poumon à un stade plus tardif, l'accès limité au système de soins et aux nouveaux traitements plus efficaces dans ces régions [96][97].

Taux standardisé sur l'âge d'incidence et de mortalité de cancer du poumon dans le monde

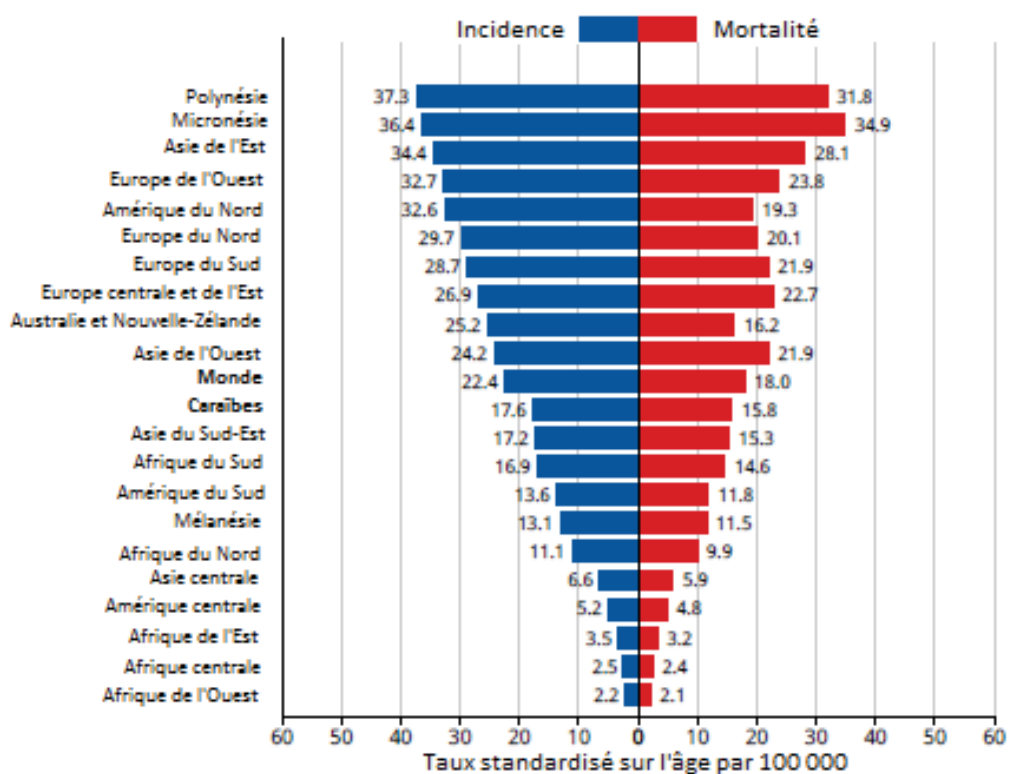


Figure 10 : Taux standardisé sur l'âge d'incidence et de mortalité de cancer du poumon dans le monde. Figure adaptée selon la source de GLOBOCAN, 2020 (<http://gco.iarc.fr/>) [95].

Chez les hommes, le cancer du poumon est fréquent dans 36 pays mais il est la première cause de décès dans 93 pays (Fig. 11 et 12). L'incidence la plus importante est observée en Micronésie/Polynésie, en Europe de l'Est et en Europe du Sud, en Asie de l'Est et en Asie de l'Ouest. L'incidence du cancer du poumon est faible dans les pays africains sauf l'Afrique du Sud et l'Afrique du Nord [3][15][95].

Chez les femmes, le cancer du poumon n'est pas à la première place en termes d'incidence dans le monde mais il est la première cause de décès par cancer dans 25 pays en Amérique du Nord, en Europe du Nord, en Europe de l'Ouest et en Océanie. L'incidence la plus importante est observée en Amérique du Nord, en Europe du Nord et en Europe de l'Ouest, en Micronésie/ Polynésie et en Océanie (Fig. 13 et 14) [3][15][95]. La mortalité chez les femmes chinoises est également élevée. Cependant, la consommation tabagique chez les femmes chinoises est très faible. D'après une enquête de 120 298 chinois en 1996, la prévalence de fumeurs actifs était à 63% chez les hommes et 3.8% chez les femmes dans cette cohorte [98]. Une autre enquête de 84 839 chinois en 2018 a retrouvé une prévalence de fumeurs actifs plus élevée chez les hommes que chez les femmes (47.6% versus 1.9%) [99]. Le taux de mortalité élevé chez les femmes chinoises peut être expliqué par le tabagisme passif, l'exposition à la pollution domestique et aux particules fines de la pollution atmosphérique [22][24][100][101].

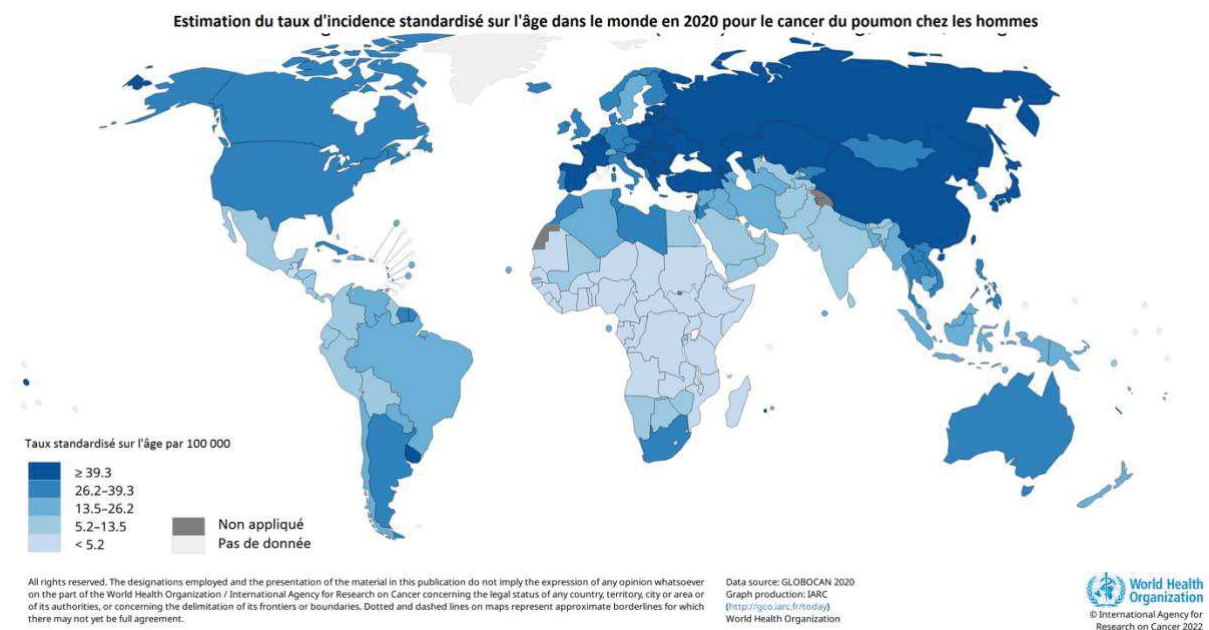


Figure 11 : Répartition de taux d'incidence de cancer du poumon en 2020 dans le monde, chez les hommes, pour tous les âges. Figure adapté selon la source de GLOBOCAN, 2020 (<http://gco.iarc.fr/today>) [95].

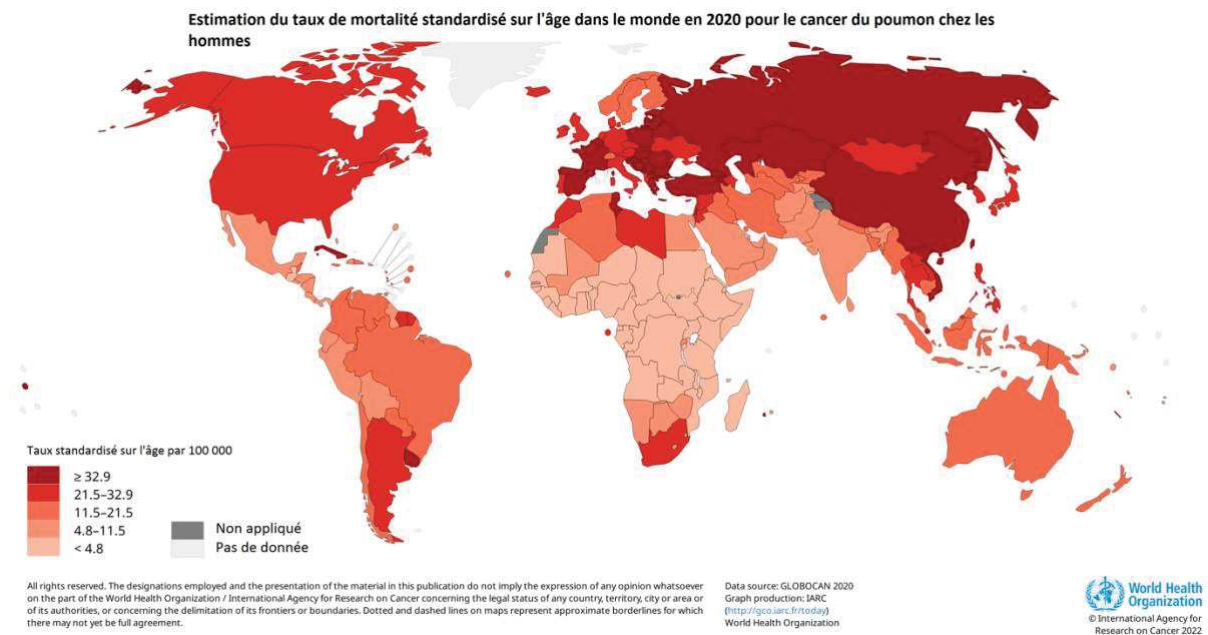


Figure 12 : Répartition de taux de mortalité de cancer du poumon en 2020 dans le monde, chez les hommes, pour tous les âges. Figure adaptée selon la source de GLOBOCAN, 2020 (<http://gco.iarc.fr/today>) [95].

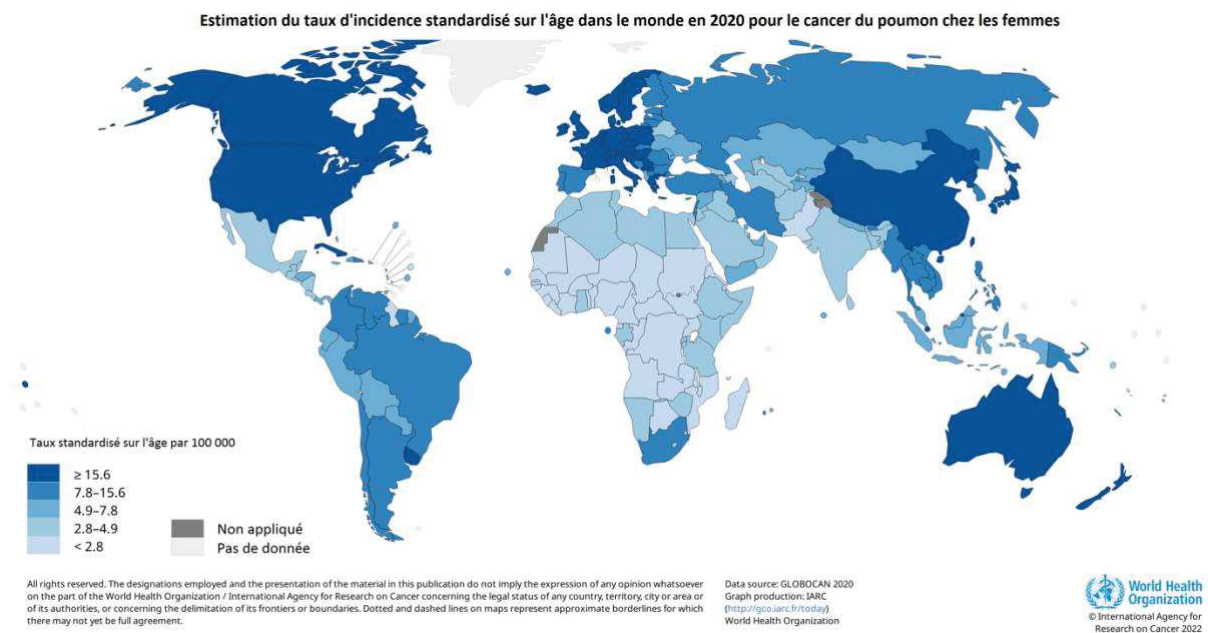


Figure 13 : Répartition de taux d'incidence de cancer du poumon en 2020 dans le monde, chez les femmes, pour tous les âges. Figure adaptée selon la source de GLOBOCAN, 2020 (<http://gco.iarc.fr/today>) [95].

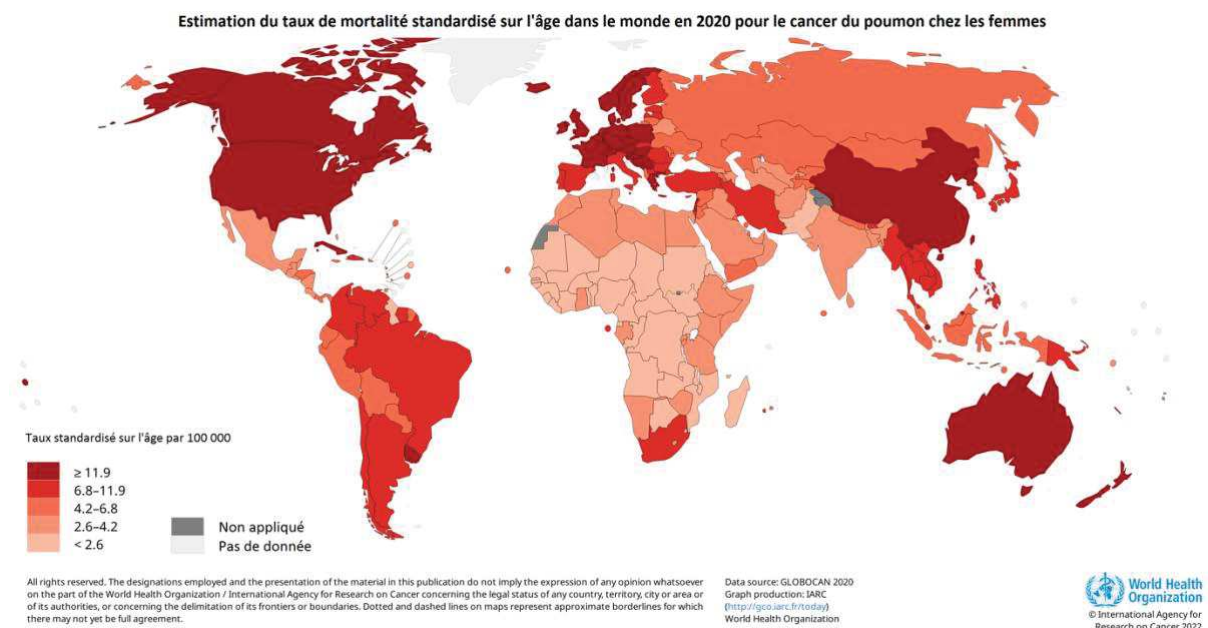


Figure 14 : Répartition de taux de mortalité de cancer du poumon en 2020 dans le monde, chez les femmes, pour tous les âges. Figure adaptée selon la source de GLOBOCAN, 2020 (<http://gco.iarc.fr/today>) [95].

### 3.2.2 Cancer du poumon en France

#### 3.2.2.1 Réseau FRANCIM

Pour les cancers en général, il n'existe pas en France d'enregistrement continu sur l'ensemble du territoire des nouveaux cas de cancer. Les nouveaux cas ou les cas existants sont issus de données des Registres des cancers départementaux du réseau FRANCIM (France Cancer Incidence et Mortalité) depuis 1991. Les registres du réseau FRANCIM comprennent les registres généraux et spécialisés : 14 registres généraux métropolitains couvrent 18 département français donc environ 25% de la population française, 5 registres généraux ultramarins et 10 registres spécialisés dans certaines localisations cancéreuses. La base commune est gérée par le service biostatistique des Hospices Civils de Lyon. Elle est actuellement administrée par un comité de pilotage quadripartite regroupant le réseau FRANCIM, le service de Biostatistique des Hospices Civils de Lyon (HCL), Santé publique France (SpF) et l'Institut National du Cancer (INCa). Cette base permet la réalisation d'estimations de l'incidence, de la prévalence et de la survie au niveau national et régional [102].

### 3.2.2.1.1 Incidence et mortalité du cancer du poumon en France en 2018 selon les données du réseau FRANCIM

Selon les données du réseau FRANCIM, en France en 2018, il y a eu 46 300 nouveaux cas de cancer du poumon dont 31 200 nouveaux cas de cancer du poumon chez les hommes et 15 100 nouveaux cas de cancer du poumon chez les femmes [103].

En ce qui concerne l'incidence du cancer du poumon en 2018, il était le troisième cancer le plus fréquent en France après le cancer du sein et le cancer de la prostate. Chez les hommes, il était le deuxième cancer le plus fréquent après le cancer de la prostate. Chez les femmes, il était le troisième cancer le plus fréquent après le cancer du sein et le cancer colo-rectal (Fig. 15) [103].

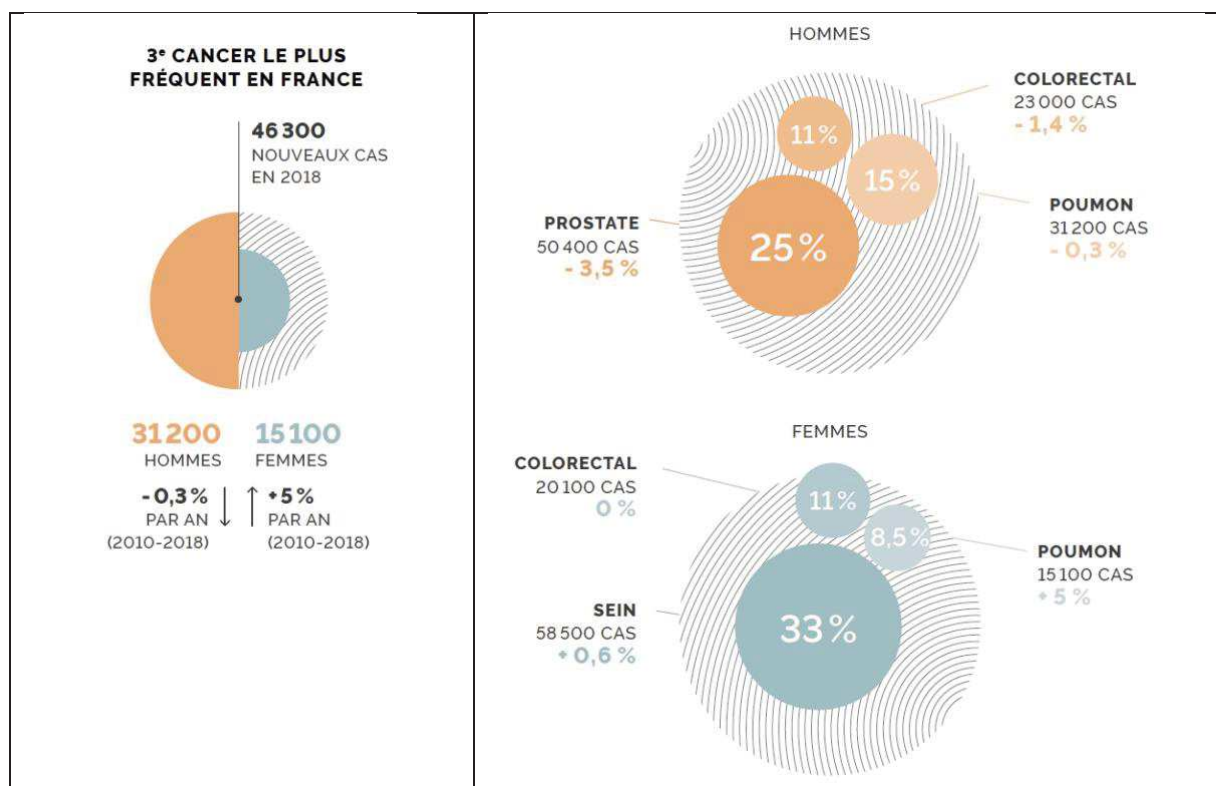


Figure 15 : Nombre de nouveaux cas de cancer du poumon en France en 2018. Figure issue de la source de l'Institut National du Cancer (INCa), « Panorama des cancers en France – Édition 2021 » [103].

Cependant, le cancer du poumon était la première cause de décès par cancer en France avec 33 100 décès en 2018 dont 22 800 décès chez les hommes et 10 300 décès chez les femmes. Il était la première cause de décès chez les hommes et la deuxième cause de décès chez les femmes après le cancer du sein en France en 2018 (Fig. 16) [103].

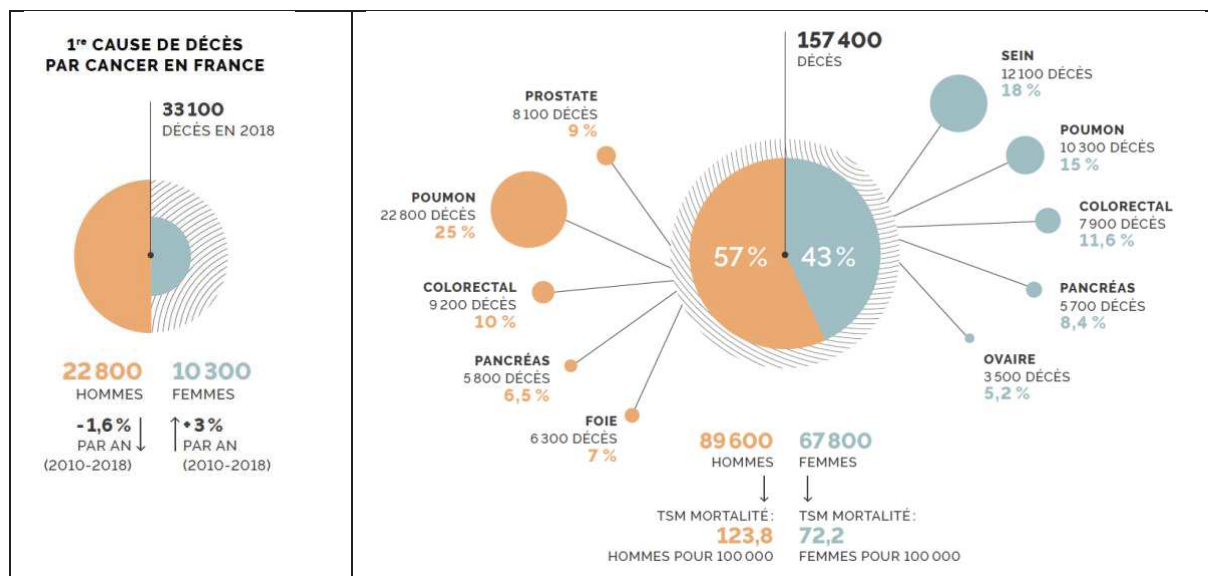


Figure 16 : Nombre de décès par cancer du poumon en France en 2018. Figure issue de la source de l'Institut National du Cancer (INCa), « Panorama des cancers en France – Édition 2021 » [103].

### 3.2.2.1.2 Évolution de l'incidence et de la mortalité de cancer du poumon en France entre 1990 et 2018 selon les données du réseau FRANCIM

Selon les données du réseau FRANCIM, le taux d'incidence du cancer du poumon était quasiment stable chez les hommes depuis 1990 avec une légère tendance à la baisse depuis 2005. Pour la période entre 2010 et 2018, le taux d'incidence était en baisse en moyenne de -0.3% tous les ans. Alors que chez les femmes, l'incidence du cancer du poumon était en forte augmentation depuis 1990. Le taux d'incidence augmentait en moyenne de +5.3% par an entre 1990 et 2018 (5.4 pour 100 000 en 1990 contre 23.2 pour 100 000 en 2018) et de +5% par an sur la période récente 2010-2018 (Fig. 17 et tableau 5) [86].

En ce qui concerne la mortalité, chez les hommes, le taux de mortalité diminuait entre 1990 et 2018, passant de 48 pour 100 000 au début des années 1990 à un taux de 34.7 pour 100 000 en 2018 (en moyenne -1.2% par an sur la période 1990-2018 et -1.6% par an sur la période récente 2010-2018). Chez les femmes, le taux de mortalité était en augmentation en moyenne de +3.5% par an entre 1990 et 2018, et de +3% par an sur la période récente 2010-2018 (Fig. 17 et tableau 5) [86].

Tableau 5 : Taux d'incidence et de mortalité de cancer du poumon en France selon l'année, entre 1990 et 2018. Tableau issu de la source de FRANCIM, « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides » [86].

	Année								Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1990 à 2018	De 2010 à 2018	
<b>INCIDENCE</b>										
Homme	51,8	51,5	50,6	51,9	51,5	50,8	50,5	-0,1 [-0,2 ; 0,0]	-0,3 [-0,6 ; 0,0]	
Femme	5,4	6,7	8,8	12,2	15,7	20,0	23,2	5,3 [5,1 ; 5,5]	5,0 [4,4 ; 5,5]	
<b>MORTALITÉ</b>										
Homme	48,2	48,3	45,2	42,8	39,5	36,4	34,7	-1,2 [-1,2 ; -1,1]	-1,6 [-1,8 ; -1,5]	
Femme	5,3	6,3	7,5	9,5	11,1	12,7	14,0	3,5 [3,4 ; 3,6]	3,0 [2,7 ; 3,2]	
<b>MORTALITÉ OBSERVÉE</b>										
Homme	47,8	48,2	45,2	43,4	39,4	36,6	-	-	-	
Femme	5,2	6,4	7,3	9,6	11,0	12,6	-	-	-	

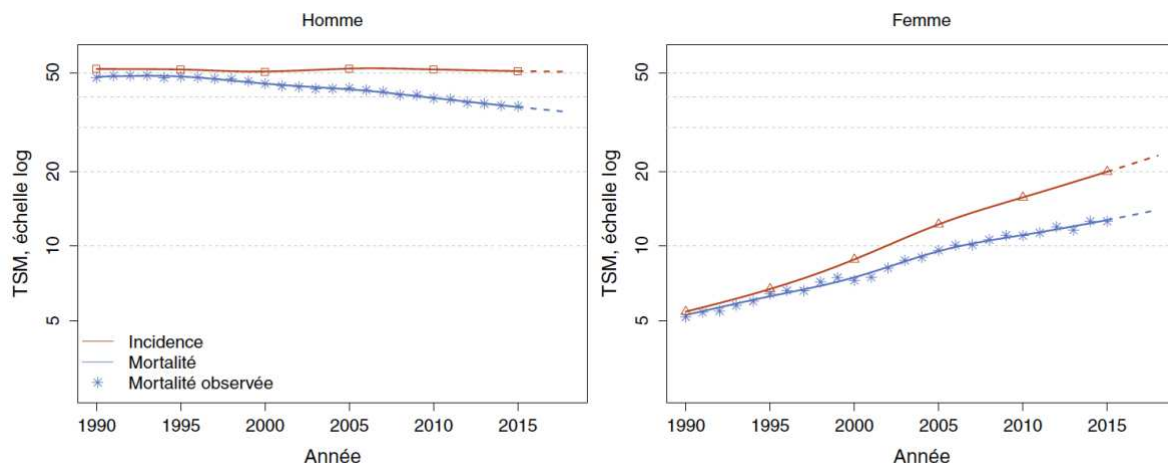


Figure 17 : Taux d'incidence et de mortalité de cancer du poumon en France selon l'année, entre 1990 et 2018. Figure issue de la source de FRANCIM, « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides » [86].

TSM : taux standardisé monde

L'évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du poumon en France sont relativement similaires à celles observées dans d'autres pays depuis trois décennies, avec une baisse de l'incidence et de la mortalité chez les hommes et une augmentation de l'incidence et de la mortalité chez les femmes [104] [105] [106].

### 3.2.2.2 Les cohortes KBP du CPHG. Évolution du cancer du poumon dans les cohortes KBP 2000, 2010 et 2020.

Pour le cancer du poumon, autre que les données du réseau FRANCIM, il existe des données issues des cohortes KBP du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG). Tous les dix ans depuis 2000, le CPHG a mené trois études KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020 qui sont des études prospectives observationnelles multicentriques similaires incluant consécutivement tous les nouveaux patients avec un diagnostic (histologique ou cytologique) de cancer bronchique primitif (CBP) diagnostiqué en 2000, 2010 et 2020 pris en charge et suivis dans les services de pneumologie de 148 hôpitaux (5667 patients) en 2000, 119 hôpitaux (7051 patients) en 2010 et 82 hôpitaux (8999 patients) en 2020 [107][108][109][110].

Le recrutement des centres hospitaliers était assez homogène en France métropolitaine et dans les départements et territoires d'outre-mer (Fig. 18). Le nombre de patients inclus dans ces études représentait environ 15-20 % des CBP en France en 2000 et en 2010 [111].

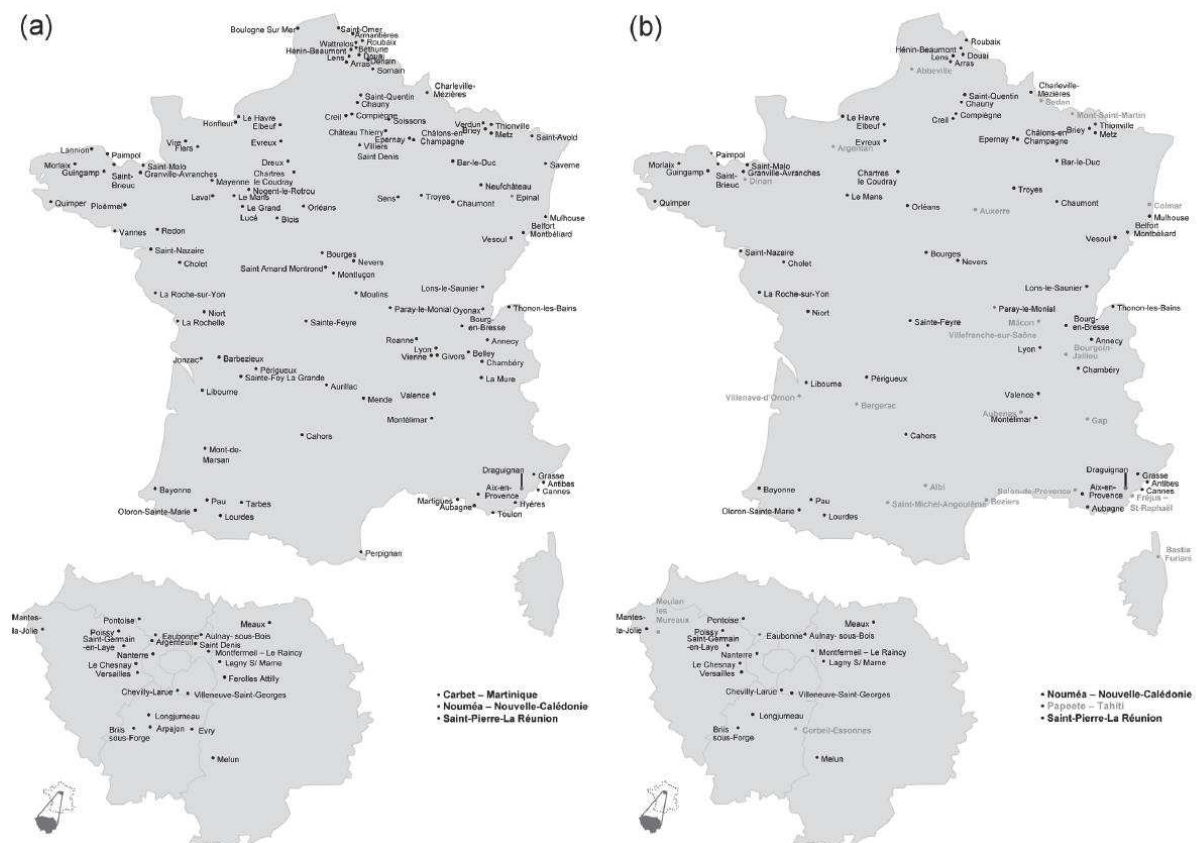


Figure 18 : Représentation géographique des centres hospitaliers participants pour KBP-2000 (a) et KBP-2010 (b). En gris, les centres hospitaliers dans l'étude KBP-2010 n'ayant pas participé à l'étude KBP-2000. Figure issue de Locher et al, 2013 [111].



L'âge moyen au diagnostic de CBP était significativement plus âgé dans la cohorte KBP-2020 à  $67.8 \pm 10.3$  ans versus  $65.5 \pm 11.3$  ans dans la cohorte KBP-2010 et  $64.3 \pm 11.5$  dans la cohorte KBP-2000 ( $p < 0.0001$ ). La proportion de femme a significativement augmenté : 34.6% dans la cohorte KBP-2020 versus 24.3% dans la cohorte KBP-2010 et 16% dans la cohorte KBP-2000 ( $p < 0.0001$ ). La proportion de fumeurs actifs et ex-fumeurs a diminué et la proportion de non-fumeurs a augmenté de façon significative (12.6% dans la cohorte KBP-2020 versus 10.9% dans la cohorte KBP-2010 et 7.2% dans la cohorte KBP-2000,  $p < 0.0001$ ) [107][108][109][111].

On confirme le changement de la répartition histologique du carcinome bronchique primitif rapporté au niveau mondial. Le carcinome bronchique épidermoïde était le type histologique le plus fréquent dans la cohorte KBP-2000 à 38.8%, passant à 26.3% dans la cohorte KBP-2010 et à 22.1% dans la cohorte KBP-2020. L'adénocarcinome bronchique, en 2<sup>e</sup> place dans la cohorte KBP-2000 à 29%, était devenu prédominant dans la cohorte KBP-2010 à 45.4% et dans la cohorte KBP-2020 à 51.9% ( $p < 0.0001$ ). La majorité des patients étaient diagnostiqués au stade métastatique (42.6% dans la cohorte KBP-2000, 58.3% dans la cohorte KBP-2010 et 60.4% dans la cohorte KBP-2020) [107][108][109][111].

### 3.2.3 Survie et mortalité à 5 ans de cancer du poumon

#### 3.2.3.1 *En Europe*

L'EUROCARE (European Cancer Registry) est un projet de recherche débuté depuis 1989 pour étudier le taux de survie des patients atteints de cancers en Europe. L'étude EUROCARÉ-5 est une étude observationnelle rétrospective. Cette étude incluait des patients de l'âge de plus de 15 ans avec 46 types de cancers entre 2000 et 2007 à partir de 29 pays en Europe. Les résultats de cette étude montrent que le cancer du poumon était parmi les cinq cancers avec le plus mauvais pronostic, après le cancer du pancréas, le mésothéliome pleural, le cancer du foie et le cancer de l'œsophage (Fig. 19) [112].

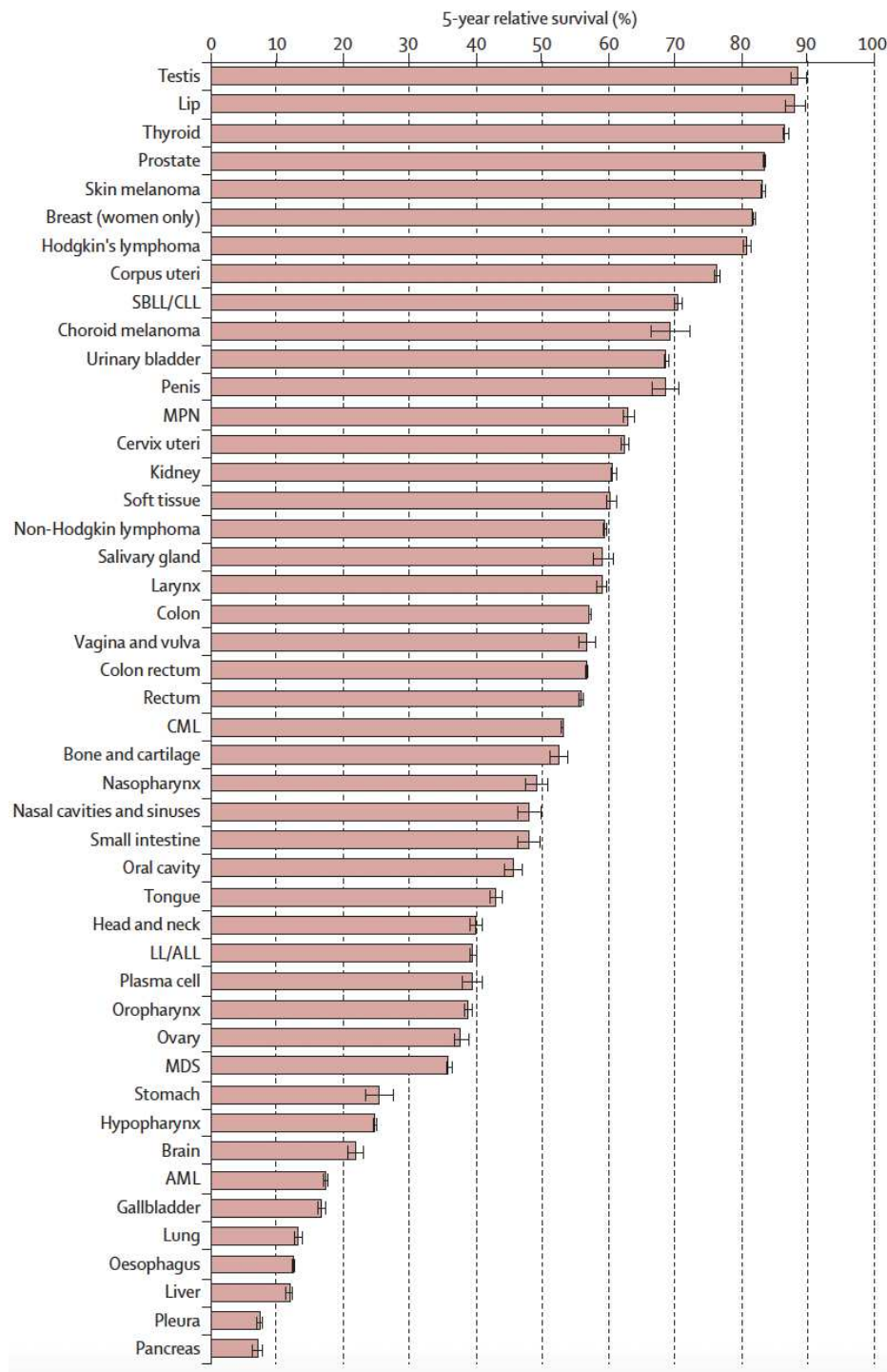


Figure 19 : Taux de survie à 5 ans chez les patients diagnostiqués de cancers entre 2000 et 2007 en Europe. Figure issue de De Angelis et al, EURO CARE-5, 2014 [112].

Selon l'étude EURO CARE-5, le taux de survie à 5 ans était à 13% pour le cancer du poumon pour tous les stades confondus. Le taux de survie était légèrement meilleur chez la femme que chez l'homme. Il y avait une différence géographique pour le taux de survie à 5 ans du cancer du poumon en Europe mais ces taux de survie restaient toujours très bas, de 9% pour

le Royaume Uni à 15% pour l'Europe centrale. La France se situait dans la moyenne européenne à 13.8% [112].

L'âge était un facteur déterminant principal pour la survie avec le taux de survie à 5 ans à 24.3% chez les patients entre 15 ans et 44 ans alors qu'il était seulement à 7.9% chez les patients âgés plus de 75 ans (Fig. 20) [112].

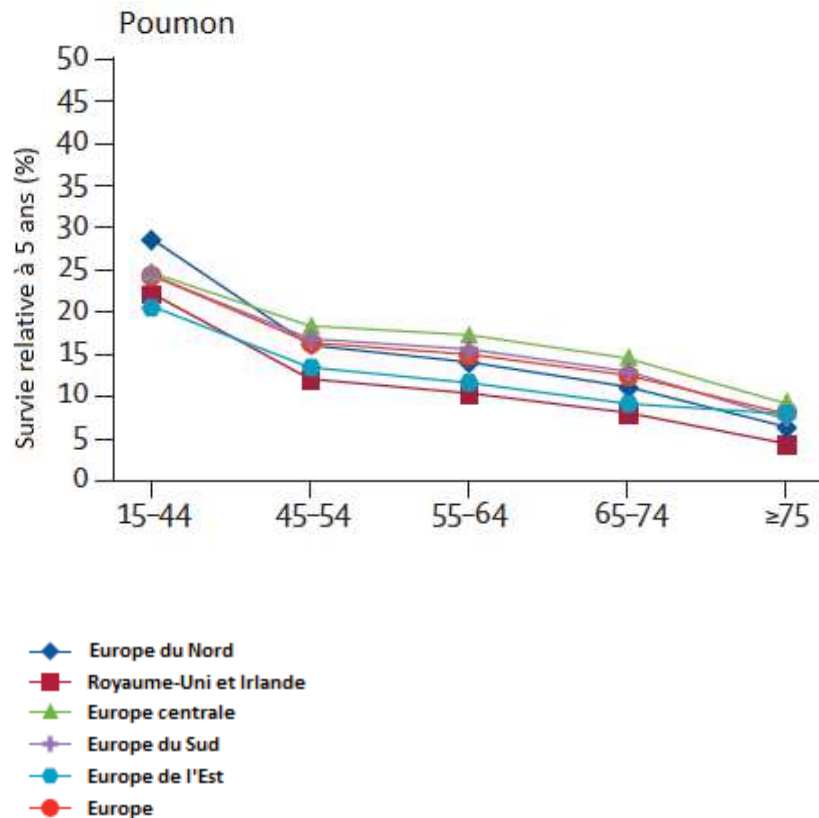


Figure 20 : Taux de survie à 5 ans en fonction de la classe d'âge, chez les patients diagnostiqués de cancer du poumon entre 2000 et 2007 en Europe. Figure issue de De Angelis et al, EUROCORE-5, 2014 [112].

On constate également une amélioration de la survie à 5 ans du cancer du poumon chez les patients selon la période de diagnostic en Europe, passant de 10% en 1990-1994 [113] à 12.3% en 1995-1999 [114] et à 13.4% en 2005-2007 [112]. Cette tendance est également observée aux États-Unis avec le taux de survie à 5 ans était à 12% en 1975-1977, passant à 18% en 2003-2009 [115].

### 3.2.3.2 En France

Le réseau FRANCIM a réalisé une étude sur la survie conditionnelle sur des données entre 2005 et 2012. La survie nette standardisée à 5 ans s'améliorait au cours du temps passant de 13% sur la période 1989-1993 à 17% entre 2005-2010. La survie nette standardisée à 5 ans était de 16% chez les hommes et 20% chez les femmes. La survie nette standardisée à 5 ans diminuait avec l'âge, passant de 20% pour les hommes de 50-65 ans à 9% pour les plus âgés. Pour les femmes, la tendance était comparable, la survie était sensiblement la même pour les classes d'âge 50-65 ans puis diminuait avec l'âge. L'excès de mortalité était maximal dans la première année suivant le diagnostic et était plus important chez les hommes et chez les sujets âgés de 75 ans et plus [15] [116].

### 3.2.3.3 Dans les cohortes KBP-2000 et KBP-2010

Le taux de survie brut à 5 ans dans la cohorte KBP-2000 était de 10.4% (tous âge, sexe, histologie et tabagisme confondus). La majorité de décès survenait dans les deux premières années suivant le diagnostic de CBP avec une durée moyenne de survie à 11 +/- 11.6 mois pour les patients décédés avant 5 ans suite au diagnostic d'un CBP (Fig. 21) [117].

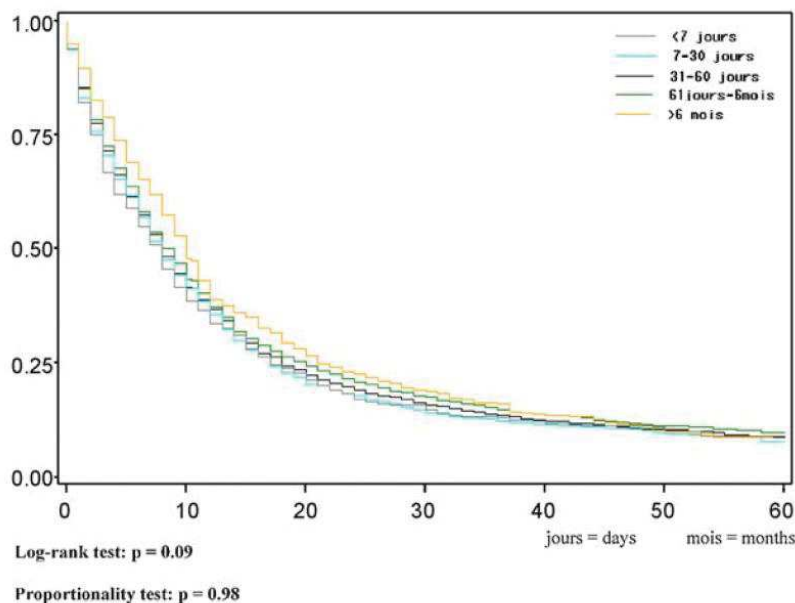


Figure 21 : Distribution de 4880 décès avant 5 ans de CBP dans KBP-2000. Figure issue de Grivaux et al, 2011 [117].

Le taux de survie à 5 ans dans la cohorte KBP-2010 était de 12.7%, significativement amélioré par rapport à la cohorte KBP-2000 (10.4%). Le taux de survie à 5 ans des patients présentant un CBNPC dans la cohorte KBP-2010 était de 13.8%, significativement augmenté par rapport à la cohorte KBP-2000 (11.4%). En revanche, le taux de survie à 5 ans CBPC n'était pas

significativement augmenté entre la cohorte KBP-2010 et la cohorte KBP-2000 (5.7% versus 3.3%) et ces taux de survie restaient très faibles par rapport aux CBNPC (tableau 6) [118].

Tableau 6 : Taux de survie à 5 ans chez les patients diagnostiqués de cancer bronchique primitif dans KBP-2000 et KBP-2010. Tableau adapté selon Debieuvre et al, 2019 [118].

Variable	KBP-2010-CPHG n = 7051	KBP-2000-CPHG n = 5667
<b>Cancer bronchique primitif</b>	n = 6757	n = 5447
Médiane de survie (IC 95%) (mois)	9,3 [8,9-9,6]	9 [8-9]
Taux de survie à 5 ans (IC 95%) (%)	12,7 [11,9-13,5]	10,0 [9,2-10,9]
<b>Carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC)</b>	n = 5820	n = 4485
Médiane de survie (IC 95%) (mois)	9,5 [9-9,9]	9 [8-9]
Taux de survie à 5 ans (IC 95%) (%)	13,8 [13,0-14,8]	11,4 [10,5-12,4]
<b>Carcinome bronchique à petites cellules (CBPC)</b>	n = 937	n = 900
Médiane de survie (IC 95%) (mois)	8,4 [7,8-9,1]	8 [7-9]
Taux de survie à 5 ans (IC 95%) (%)	5,7 [4,4-7,4]	3,3 [2,3-4,7]

IC : intervalle de confiance

Si on compare le taux de survie à 5 ans dans les études KBP, il était légèrement inférieur par rapport au taux de survie estimé par EURO CARE et par FRANCIM. Les études KBP ont inclus environ 20% de tous les patients présentant un CBP en France en 2000 et en 2010 et le taux de survie représentait une survie brute alors que le taux de survie rapporté par EURO CARE et par FRANCIM était le taux de survie net qui est calculé à partir de la mortalité en excès due au cancer, qui prend en compte le risque de décès attendu en fonction de l'âge, du sexe et en fonction des pays ou des départements en France. Cependant, toutes ces études confirment un taux de survie faible à 5 ans et donc le CBP reste un cancer de très mauvais pronostic. Malgré tout, le taux de survie à 5 ans dans KBP s'améliorait de façon significative entre 2000 et 2010, ce qui est en accord avec les données de la littérature internationale.

Dans les études KBP-2000 et KBP-2010, les facteurs de risque de mortalité à 5 ans de CBNPC sont l'âge ( $\geq 70$  ans dans KBP-2000 et  $\geq 80$  ans dans KBP-2010), le sexe masculin, le statut fumeurs actifs ou ex-fumeurs, le performance status  $\geq 1$ , le stade TNM  $\geq$  IB au diagnostic). Parmi des CBNPC, le carcinome bronchique à grandes cellules est le type histologique ayant le plus mauvais pronostic [117][118].

### 3.2.4 Survie et mortalité à 1 an de cancer du poumon

Une étude danoise réalisée sur 221 patients atteints de cancer du poumon au stade I versus 410 témoins, a rapporté un taux de mortalité à 1 an de 13% pour le cancer du poumon au stade I. Les facteurs de risque associés à la mortalité à 1 an dans cette étude étaient la

cardiopathie rythmique, la cardiopathie valvulaire, les maladies vasculaires, le diabète, l'ulcère gastroduodéal et le syndrome dépressif [119].

L'International Cancer Benchmarking Project (ICBP) a réalisé une étude de la survie pour 4 types de cancer (cancer du poumon, cancer colo-rectal, cancer du sein et cancer de l'ovaire) entre 1995 et 2007 dans 6 pays (Australie, Canada, Danemark, Norvège, Suède, Angleterre). Cette étude a inclus 715 330 cas de cancer du poumon. Le taux de survie à 1 an du cancer du poumon s'améliorait au cours du temps dans tous ces 6 pays. Par exemple, en Angleterre, le taux de survie à 1 an était respectivement à 24%, 27% et 30% en 1995-1999, en 2000-2002 et en 2005-2007. Cependant, il existait une différence géographique, le taux de survie était à 30% en Angleterre, 35% au Danemark, et 39-44% en Australie, au Canada, en Norvège et en Suède pour le cancer du poumon diagnostiqué en 2005 et 2007 [120].

Dans les études KBP, le taux de survie à 1 an était élevé mais s'était significativement amélioré, passant de 38.2% dans la cohorte KBP-2000 à 43.6% dans la cohorte KBP-2010. Chez les patients présentant un CBNPC, le taux de survie à 1 an s'était également améliorée, passant de 39.3% dans la cohorte KBP-2000 à 44.8% dans la cohorte KBP-2010. Cependant, le taux de survie restait stable et faible avec le CBPC (33.1% dans la cohorte KBP-2000 et 35.8% dans la cohorte KBP-2010) (tableau 7) [121].

Tableau 7 : Comparaison du statut vital à 1 an entre KBP-2000 et KBP-2010. Tableau issu de Grivaux et al, 2016 [121].

	Statut vital à 1 an		p
	Vivant	Décédé	
<i>Tous patients</i>	n = 5120	n = 7302	< 0,0001
2000 (n = 5441)	38,2	61,8	
2010 (n = 6981)	43,6	56,4	
<i>Patients avec un CBPC</i>	n = 642	n = 1219	0,22
2000 (n = 900)	33,1	66,9	
2010 (n = 961)	35,8	64,2	
<i>Patients avec un CBNPC</i>	n = 4458	n = 6041	< 0,0001
2000 (n = 4479)	39,3	60,7	
2010 (n = 6020)	44,8	55,2	

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CBPC : cancer bronchique à petites cellules.

### 3.2.5 Mortalité précoce facteurs de risque de mortalité précoce du cancer du poumon

Une étude anglaise a cherché à identifier les facteurs de risque associés à la mortalité précoce du cancer du poumon qui est définie comme un décès dans les 90 jours suivant le diagnostic. Cette étude a inclus 20 142 cas de cancer du poumon diagnostiqués entre 2000 et 2013 en Angleterre. Le taux de mortalité à 3 mois était à 30%. Les facteurs de risque associés à la mortalité à 3 mois étaient l'âge avancé > 80 ans, le sexe masculin, la précarité socio-économique, la localisation rurale et le statut fumeur actif. Cette mortalité précoce était plus importante chez les patients qui ont été vus avant le diagnostic par des médecins généralistes réalisant beaucoup de radiographies de thorax. Cependant, cette étude a plusieurs limites notamment le manque d'information sur le performance status, le type histologique de cancer du poumon et le stade du cancer [122].

Une étude américaine portant sur 364 681 cas de CBNPC de stade IV, a retrouvé un taux de mortalité à 30 jours de 13%. Les facteurs de risque associés à la mortalité à 30 jours dans cette étude étaient l'âge avancé > 65 ans, le sexe masculin, la race Caucasienne, l'absence d'assurance médicale privée, le bas salaire et les comorbidités [123].

L'étude KBP-2010 a retrouvé un taux de mortalité à 1 mois du diagnostic à 9.7% et à 3 mois du diagnostic à 23.2%. Les facteurs de risque associés à la mortalité précoce dans cette étude étaient l'âge avancé > 70 ans, le performance status  $\geq 1$ , la perte de poids dans les 3 mois précédent le diagnostic et le type histologique carcinome bronchique à grandes cellules. La plupart des patients décédés n'ont pas reçu de traitement anti-cancéreux: 64.5% des patients décédés à 1 mois du diagnostic et 42.8% des patients décédés à 3 mois du diagnostic n'ont pas reçu de traitement anti-cancéreux, moins de 1% des patients ont été inclus dans les essais cliniques [124].



### 3.3 Objectifs de cette étude

Plusieurs études en France et dans le monde rapportent les taux de mortalité à 5 ans et à 1 an, qui confirment le mauvais pronostic du CBP malgré des progrès au niveau diagnostique et thérapeutique. Il existe très peu d'études sur la mortalité précoce du CBP dans le monde et toutes ces études ont été réalisées de façon rétrospective. En France, la seule étude sur la mortalité précoce du CBP est celle de KBP-2010 qui est une étude prospective. On note que la mortalité précoce du CBP est importante et que la majorité des patients décédés à 3 mois du diagnostic n'ont pas reçu de traitement anti-cancéreux. L'identification des facteurs de risque de mortalité précoce peut aider les praticiens à choisir une prise en charge adaptée et particulièrement une prise en charge palliative avec l'accompagnement du patient et de sa famille.

A partir des cohortes KBP, nous avons étudié la mortalité à 3 mois du CBP avec les objectifs suivants :

- Calculer le taux de mortalité à 3 mois dans les cohortes KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.
- Décrire les caractéristiques démographiques et histologiques de la population des patients décédés à 3 mois et les comparer à la population des patients vivants à 3 mois dans la cohorte KBP-2020.
- Identifier les facteurs de risque associés à la mortalité à 3 mois dans la cohorte KBP-2020.
- Comparer les populations des patients décédés à 3 mois dans les cohortes KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.

## 4 MATÉRIELS ET MÉTHODES

### 4.1 Cohortes KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020

#### 4.1.1 Promoteur des études KBP

Le promoteur des études KBP est le Collège des pneumologues des hôpitaux généraux (CPHG). La conception des études a été sous la responsabilité d'un Comité Scientifique (CS) mis en place par le CPHG. La gestion des études a été confiée à une société de recherche contractuelle ou Contract Research Organization (CRO), responsable de la réalisation des démarches réglementaires, de la mise en place et la conduite des études, de la vérification du recueil des données, de la conservation et l'exploitation des données, de la réalisation des analyses statistiques et l'aide aux publications des résultats.

#### 4.1.2 Constitution des cohortes et médecins investigateurs

La constitution de la cohorte KBP s'est déroulée sur une période d'un an : entre 01/01/2000 et 31/12/2000 pour la cohorte KBP-2000, entre 01/01/2010 et 31/12/2010 pour la cohorte KBP-2010, entre 01/01/2020 et 31/12/2020 pour la cohorte KBP-2020.

Dans l'année précédente, vers mi-novembre tous les pneumologues exerçant dans un service de pneumologie et/ou de cancérologie d'un centre hospitalier ou apparenté, établissement de santé privé d'intérêt collectif (ESPIC) ou hôpital d'instruction des armées (HIA), ont été invités à participer à l'étude KBP par courrier et/ou par e-mail. Avant mi-décembre, chaque médecin acceptant de participer, a renvoyé à la CRO un bulletin investigateur, indiquant sa participation à l'étude KBP. La participation des médecins a reposé sur le volontariat et le bénévolat. Les médecins investigateurs se sont engagés au respect strict du protocole et à déclarer exhaustivement tous les nouveaux cas de CBP diagnostiqués et suivis dans leurs hôpitaux pendant toute la période d'inclusion de l'étude.

Les questionnaires ont été conçus par le CS des études respectives. En 2000 et 2010, les médecins investigateurs ont rempli un questionnaire papier pour chaque patient inclus et les ont envoyés par fax à la CRO. En 2020, les médecins investigateurs ont reçu des identifiants pour se connecter aux questionnaires en ligne ou e-CRF (electronic-Case Report Form) (Annexe 5).

#### 4.1.3 Population étudiée

##### 4.1.3.1 Critères d'inclusion

- Âge  $\geq$  18 ans
- CBP prouvé histologiquement (ou cytologiquement) entre le 01/01 au 31/12 (date du prélèvement) en 2000 pour la cohorte KBP-2000, en 2010 pour la cohorte KBP-2010,

ou présence d'une mutation sur biopsie liquide avec imagerie compatible en 2020 pour la cohorte KBP-2020 (date du prélèvement)

- Être suivi par un pneumologue et/ou un oncologue médical dans un service de pneumologie ou de cancérologie d'un CH
- Note d'information donnée et expliquée au patient, accord ou non-opposition du patient noté dans son dossier médical

#### 4.1.3.2 Critères d'exclusion

- Âge < 18 ans
- Cancer bronchique secondaire
- Récidive de CBP du même type histologique (selon l'avis de l'investigateur)
- Inclusion antérieure dans l'étude
- Patient privé de liberté à la suite d'une décision judiciaire ou administrative
- Patient inapte à donner son accord

#### 4.1.4 Aspects éthiques

Tous les patients inclus dans les études KBP ont été informés oralement et par écrit des objectifs et de la durée de l'étude. Chaque patient a donné son accord oral ou signifié sa non-opposition oralement préalablement à son inclusion dans l'étude KBP et à son suivi. Le médecin a noté cette information dans le dossier médical du patient conformément aux règles de bonnes pratiques.

Les études KBP ont été soumises à l'approbation du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud méditerranée VI (03/05/19 ; amendements les 19/07/19 et 11/10/20) et fait l'objet, après avis favorable, d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) le 19/11/19 avec avis favorable (n°919267). Une copie de l'avis du CPP ainsi qu'un résumé de la recherche ont été envoyés à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour information (RCB : 2019-A00943-54). L'étude KBP-2020 a fait l'objet d'une déclaration à ClinicalTrials (NCT04402099).

## 4.2 Données collectées

### 4.2.1 Données recueillies à l'inclusion

Le patient :

- Données sociodémographiques : sexe, âge
- Données anatomiques : taille, poids, IMC\* (kg/m<sup>2</sup>), perte de poids en kg
- Tabagisme : nombre de paquets-année, durée (année)
- Cannabis\*\* : nombre de joints/ semaine, durée (année) (pour KBP-2020 uniquement)
- Performance status (annexe 6)
- Infection à SARS Cov2 ou COVID-19 avant l'inclusion ou au moment de l'inclusion (pour KBP-2020 uniquement)

\* IMC : Index de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)

\*\* Le statut de consommateur de cannabis est défini par la consommation de plus de 20 joints au cours de la vie

La maladie :

- Diagnostic : mode de découverte et date de premier contact spécialisé, date du prélèvement ayant permis le diagnostic histologique
- Classification anatomopathologique : selon la classification de l'OMS 1999 (Annexe 1) pour la cohorte KBP-2000, selon la classification de l'OMS 2004 (Annexe 2) pour la cohorte KBP-2010 et selon la classification de l'OMS 2015 (Tableau 2) pour la cohorte KBP-2020.
- Modalités de diagnostic
- Stade tumoral : selon la classification TNM 6<sup>e</sup> édition (Annexe 3) pour la cohorte KBP-2000, selon la classification TNM 7<sup>e</sup> édition pour la cohorte KBP-2010 (Annexe 4) et selon la classification TNM 8<sup>e</sup> édition (tableau 3) pour la cohorte KBP-2020
- Présence de métastases

#### 4.2.2 Suivi des patients

Les patients dans la cohorte KBP-2020 ont été suivis de manière prospective jusqu'au 3 mois alors que la recherche de mortalité à 3 mois a été réalisée de manière rétrospective dans les cohortes KBP-2000 et KBP-2010.

Si le patient est décédé avant 3 mois à partir de la date du diagnostic de CBP, le médecin investigateur renseigne la date du décès dans le questionnaire papier (ou dans l'e-CRF) et l'envoie à la CRO.

Si le patient est perdu de vue pendant la période de 3 mois à partir du diagnostic de CBP, différentes mesures sont mises en œuvre pour tenter de savoir si le patient est décédé ou encore en vie :

- Le centre investigateur se charge d'essayer de joindre le patient ou sa famille.
- En cas de non réponse, une recherche plus approfondie est effectuée sous la responsabilité du coordinateur par un médecin membre du CS de l'étude. Ce médecin se charge de la recherche sur l'ensemble des patients perdus de vue. Dans ce but, le médecin du centre en charge du patient, transmet confidentiellement au médecin responsable les données suivantes :
  - Nom complet (et nom de jeune fille pour les femmes mariées)
  - Prénom en toutes lettres
  - La commune de naissance et le code postal de la commune de naissance sont renseignés dans le questionnaire papier ou dans l'e-CRF

A partir de ces données, le médecin responsable se charge :

- D'envoyer un courrier aux mairies de naissance pour obtenir le statut vital.
- Si l'étape précédente est infructueuse, d'envoyer un courrier à la mairie du domicile pour savoir si le patient est toujours inscrit sur les listes électorales.

Dans la cohorte KBP-2020, nous avons également recherché au cours des trois mois après le diagnostic de CBP si les patients ont présenté une infection à SARS-CoV-2 (COVID-19).

### 4.3 Analyses statistiques

La mortalité était analysée toutes causes de décès confondues. Les analyses ont porté sur les patients dont le statut vital était connu.

#### 4.3.1 Première partie

La première partie des analyses statistiques a consisté à calculer le taux de mortalité à 3 mois, de comparer la population des patients décédés à 3 mois versus la population des patients vivants à 3 mois, de rechercher les facteurs de risque associés à la mortalité à 3 mois dans la cohorte KBP-2020.

Les analyses descriptives ont été constituées en deux étapes : la première étape était la description brute des données et la seconde étape était la description en fonction de leur nature : le pourcentage (%), la moyenne et l'écart-type. Les pourcentages ont été calculés en ligne et en colonne.

Les analyses comparatives des variables continues ont été réalisées par le test de Student ou le test de Wilcoxon. La comparaison des variables catégorielles a été réalisée par le test du Chi2 ou le test de Fisher. Le seuil de significativité était de 5% ( $p < 0.05$ ).

La recherche des facteurs de risque a été réalisée avec les régressions logistiques univariée et multivariée. Les odds-ratios (OR) sont présentés avec l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Il n'y a pas eu de sélection de variables pour l'analyse multivariée, toutes les variables ont été prises en compte dans le modèle et les OR ont été ajustés les uns par rapport aux autres.

#### 4.3.2 Deuxième partie

La deuxième partie des analyses statistiques a consisté à comparer le taux de mortalité à 3 mois dans les trois cohortes et comparer la population des patients décédés à 3 mois dans les trois cohortes KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.

Pour réaliser les analyses comparatives des types histologiques de ces trois cohortes, nous avons reclassé les types histologiques de ces trois cohortes en fonction de la classification de l'OMS en 2004. Nous avons également reclassé le stade du CBP en fonction du stade localisé (stade I et II), du stade localement avancé (stade III) et du stade métastatique (stade IV).

## 5 RÉSULTATS

### 5.1 Cohorte KBP-2020

#### 5.1.1 Taux de mortalité à 3 mois dans KBP-2020

82 centres hospitaliers en France ont participé à cette étude et 8999 patients ont été inclus du 01/01/2020 au 31/12/2020. Le statut vital à 3 mois était connu pour 8827 patients (98.1%) avec 1792 patients décédés à 3 mois soit un taux de mortalité à 3 mois à 20.3% tous stades et toutes histologies confondues.

#### 5.1.2 Description des caractéristiques au diagnostic et comparaison des caractéristiques au diagnostic entre la population des patients décédés à 3 mois et des patients vivants à 3 mois dans KBP-2020

##### 5.1.2.1 Caractéristiques liées au patient

520 femmes (17.0%) étaient décédées à 3 mois et 2532 femmes (83.0%) étaient vivantes à 3 mois. 1272 hommes (22.0%) étaient décédés à 3 mois et 4503 hommes (78.0%) étaient vivants à 3 mois. La proportion des hommes décédés à 3 mois était significativement supérieure à celle des femmes décédées à 3 mois (22.0% versus 17.0%,  $p < 0.0001$ ) (Fig. 21 et tableau 8). Les femmes représentaient 29.0% et les hommes représentaient 71.0% de la population des patients décédés (Fig. 22 et tableau 9).

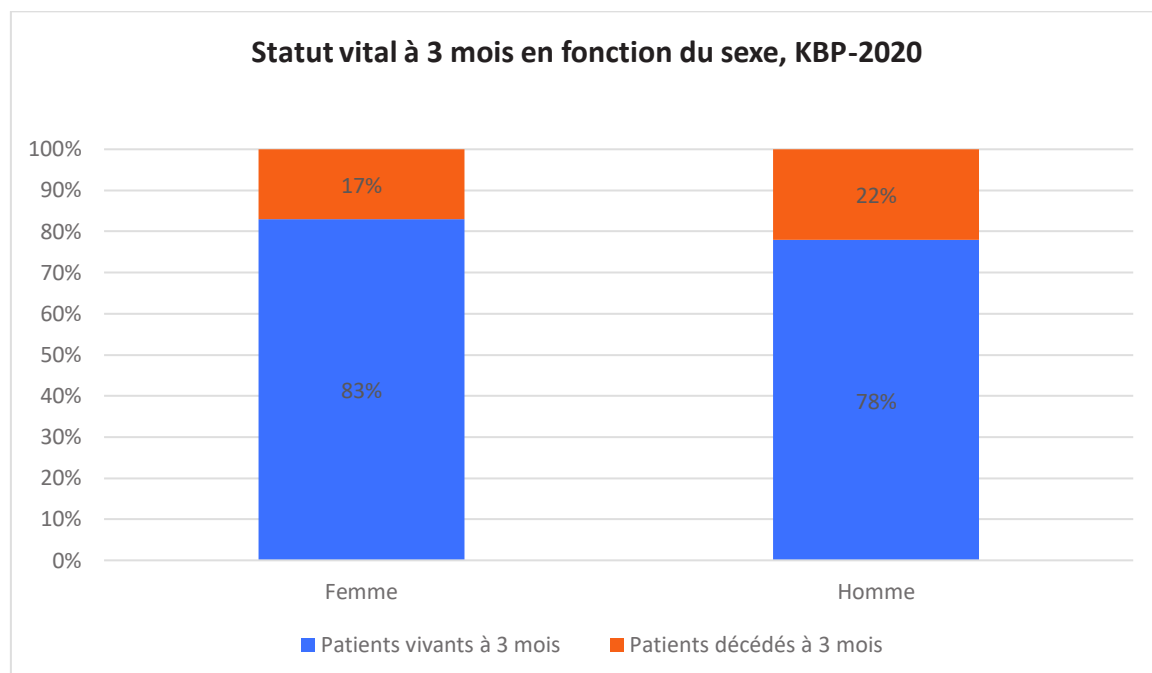


Figure 22 : Statut vital à 3 mois en fonction du sexe, KBP-2020.

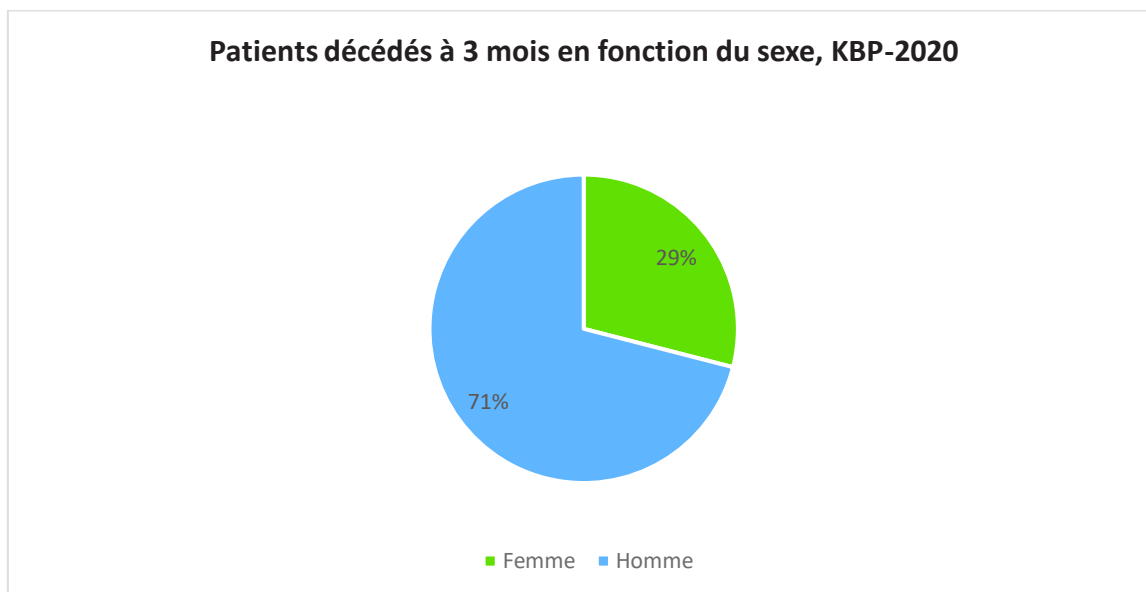


Figure 23 : Patients décédés à 3 mois en fonction du sexe, KBP-2020.

Parmi les patients symptomatiques au diagnostic, 1527 (24.1%) étaient décédés à 3 mois et 4805 (75.9%) étaient vivants à 3 mois. Parmi les patients diagnostiqués de manière fortuite, 244 (11.4%) étaient décédés à 3 mois et 1898 (88.6%) étaient vivants à 3 mois. Parmi les patients diagnostiqués par dépistage individuel opportuniste, 21 (6.0%) étaient décédés à 3 mois et 330 (94.0%) étaient vivants à 3 mois. Le taux de décès à 3 mois était significativement plus élevé chez les patients symptomatiques au diagnostic par rapport aux autres modes de diagnostic ( $p < 0.0001$ ) (tableau 8).

Les patients décédés à 3 mois étaient significativement plus âgés que les patients vivants à 3 mois avec un âge moyen au diagnostic de 69.8 ans versus 67.3 ans ( $p < 0.0001$ ) (tableau 8). Pour les patients d'âge inférieur ou égal à 40 ans, 6 (10.3%) étaient décédés à 3 mois et 52 patients (89.7%) étaient vivants à 3 mois. Pour les patients entre 41 et 50 ans, 61 (16.8%) étaient décédés à 3 mois et 303 (83.2%) étaient vivants à 3 mois. Pour les patients entre 51 et 60 ans, 236 (16.1%) étaient décédés à 3 mois et 1231 (83.9%) étaient vivants à 3 mois. Pour les patients entre 61 et 70 ans, 612 (18.9%) étaient décédés à 3 mois et 2626 (81.1%) étaient vivants à 3 mois. Pour les patients entre 71 et 80 ans, 544 (20.9%) étaient décédés à 3 mois et 2053 (79.1%) étaient vivants à 3 mois. Pour les patients de plus de 80 ans, 333 (30.2%) étaient décédés à 3 mois et 770 (69.8%) étaient vivants à 3 mois. Le taux de mortalité à 3 mois augmente en fonction de la classe d'âge (Fig. 23 et tableau 8).

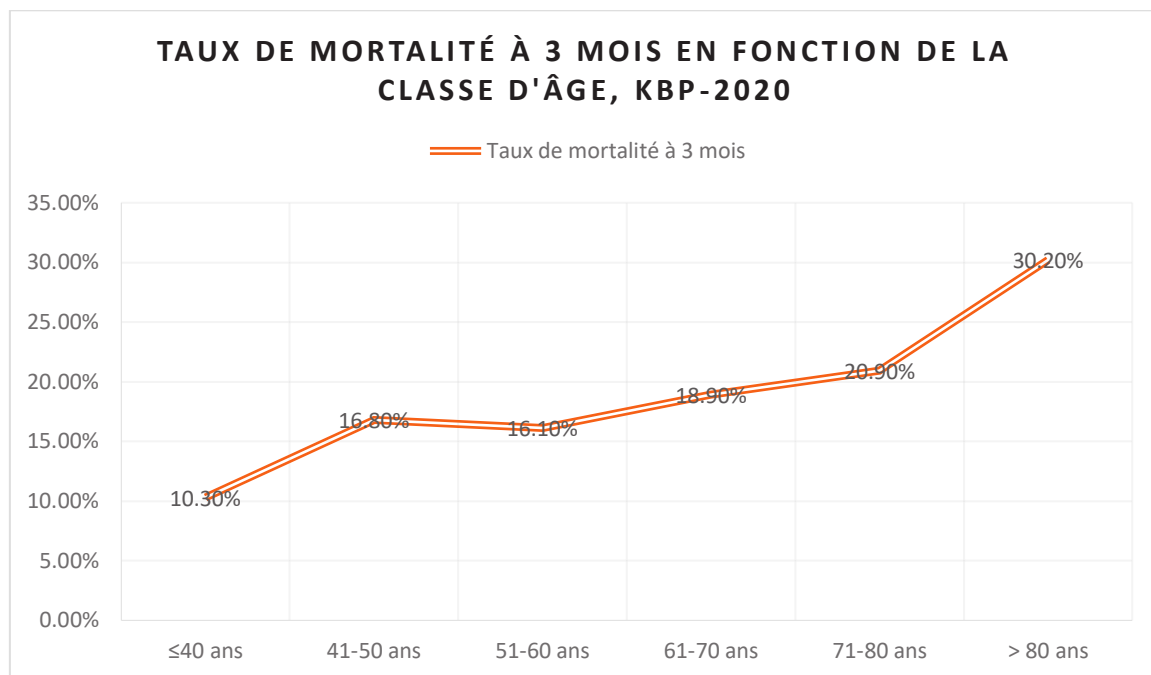


Figure 24 : Taux de mortalité à 3 mois en fonction de la classe d'âge, KBP-2020.

L'IMC moyen habituel des patients décédés à 3 mois et des patients vivants à 3 mois était identique, respectivement de 25.6 kg/m<sup>2</sup> et 25.7 kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0.26$ ). Au diagnostic, l'IMC moyen était significativement plus bas chez les patients décédés à 3 mois à 23.7 kg/m<sup>2</sup> versus 24.6 kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.0001$ ) (tableau 8).

Pour les patients ayant perdu du poids au moment du diagnostic, 1136 (25.1%) étaient décédés à 3 mois et 3397 (74.9%) étaient vivants à 3 mois. Pour les patients n'ayant pas perdu de poids au moment du diagnostic, 470 (12.8%) étaient décédés à 3 mois et 3207 (87.2%) étaient vivants à 3 mois. La perte de poids était significativement associée à un taux de mortalité à 3 mois plus élevée (25.2% versus 12.9%,  $p < 0.0001$ ) (tableau 8).

Parmi les patients ayant perdu du poids au moment du diagnostic, 347 (19.7%) étaient décédés à 3 mois chez les patients qui ont perdu moins de 5 kg, 390 (24.5%) étaient décédés à 3 mois chez les patients qui ont perdu entre 5 et 10 kg, 399 (33.8%) étaient décédés à 3 mois chez les patients qui ont perdu plus de 10 kg. Le taux de mortalité à 3 mois augmente avec la perte de poids ( $p < 0.0001$ ) (Fig. 24 et tableau 8).



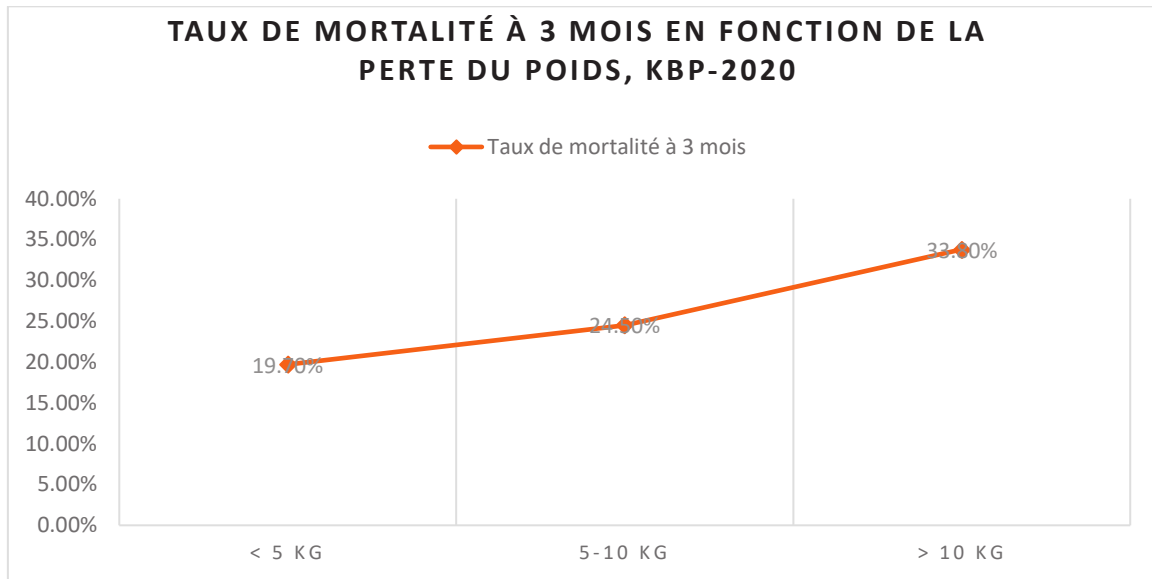


Figure 25 : Taux de mortalité à 3 mois en fonction de la perte du poids, KBP-2020.

124 patients (4.6%) étaient décédés à 3 mois et 2579 (95.4%) étaient vivants à 3 mois chez les patients avec un performance status (PS) à 0 au diagnostic. 560 patients (14.9%) étaient décédés à 3 mois et 3186 (85.1%) étaient vivants à 3 mois chez les patients avec un PS à 1. 551 patients (37.6%) étaient décédés à 3 mois et 914 (62.4%) étaient vivants à 3 mois chez les patients avec un PS à 2. 354 patients (62.2%) étaient décédés à 3 mois et 215 (37.8%) étaient vivants à 3 mois chez les patients avec un PS à 3. 136 patients (82.9%) étaient décédés à 3 mois et 28 (17.1%) étaient vivants à 3 mois chez les patients avec un PS à 4 (Fig. 25). Le taux de mortalité à 3 mois augmentait en fonction du PS au diagnostic ( $p < 0.0001$ ) (tableau 8).

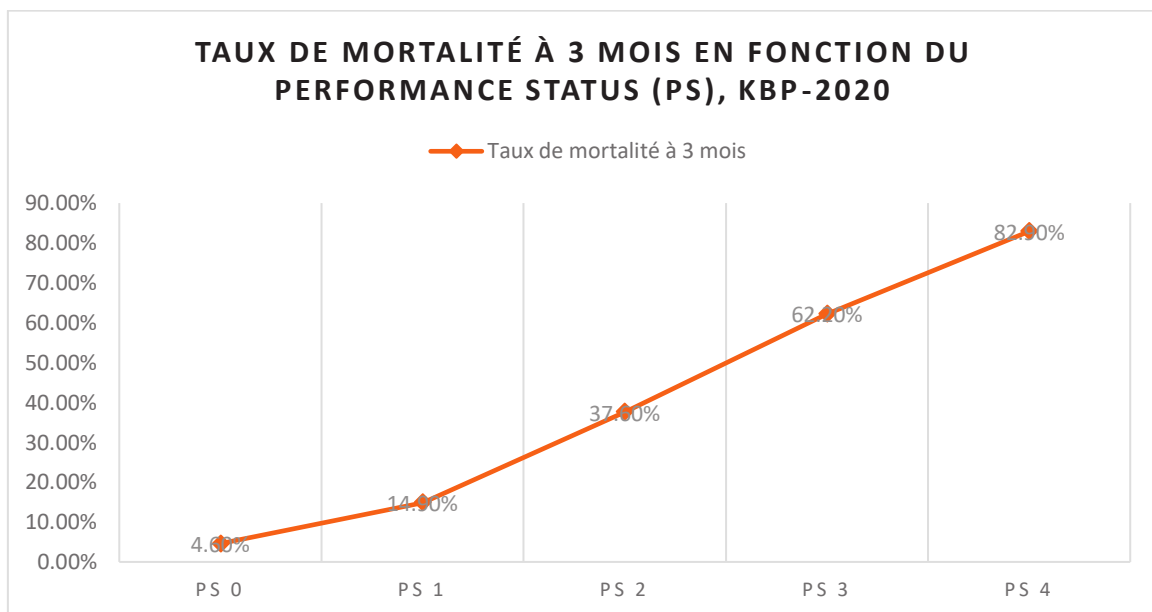


Figure 26 : Taux de mortalité à 3 mois en fonction du performance status (PS), KBP-2020.

Chez les fumeurs actifs, 1000 (21.5%) étaient décédés à 3 mois et 3648 (78.5%) étaient vivants à 3 mois. Chez les ex-fumeurs, 587 (19.2%) étaient décédés à 3 mois et 2473 (80.8%) étaient vivants à 3 mois. Chez les non-fumeurs, 197 (17.8%) étaient décédés à 3 mois et 909 (82.2%) étaient vivants à 3 mois. Les fumeurs actifs et les ex-fumeurs étaient associés à une mortalité à 3 mois significativement plus élevée ( $p = 0.004$ ) (tableau 8).

Le tabagisme (en nombre moyen paquet-année) était supérieur de manière significative chez les patients décédés à 3 mois par rapport aux patients vivants à 3 mois (43.9 paquet-année versus 42.0 paquet-année,  $p = 0.007$ ). La durée du tabagisme était significativement plus longue chez les patients décédés à 3 mois par rapport aux patients vivants à 3 mois (42 ans versus 40 ans,  $p < 0.001$ ) (tableau 8).

Chez les consommateurs de cannabis, 49 (16.1%) étaient décédés à 3 mois et 256 (83.9%) étaient vivants à 3 mois. Chez les non-consommateurs de cannabis, 1686 (20.2%) étaient décédés à 3 mois et 6654 (79.8%) étaient vivants à 3 mois. Il n'y avait pas de différence significative pour la consommation de cannabis entre les patients décédés à 3 mois et les patients vivants à 3 mois ( $p = 0.088$ ) (tableau 8).

Chez les patients qui ont présenté une infection à SARS Cov2 ou COVID-19 jusqu'à 3 mois après le diagnostic de CBP, 118 (43.5%) étaient décédés à 3 mois et 153 (56.5%) étaient vivants à 3 mois. Chez les patients qui n'ont pas présenté d'infection à SARS-CoV2 ou COVID-19 jusqu'à 3 mois après le diagnostic de CBP, 1595 (19.2%) étaient décédés à 3 mois et 6729 (80.8%) étaient vivants à 3 mois. L'infection à SARS-CoV2 ou COVID-19 était significativement associée à la mortalité à 3 mois ( $p < 0.0001$ ).

#### *5.1.2.2 Caractéristiques liées au cancer bronchique primitif*

Le nombre de patient et le taux de mortalité à 3 mois en fonction de l'histologie était les suivants : 834 (18.3%) adénocarcinome autre que lépidique, 51 (13.5%) adénocarcinome lépidique, 192 (38.3%) carcinome à grandes cellules (ou indifférencié ou NOS), 386 (19.7%) carcinome épidermoïde, 22 (35.5%) carcinome sarcomatoïde, 278 (24.8%) carcinome neuro-endocrine à petites cellules, 19 (17.4%) carcinome neuro-endocrine à grandes cellules, 4 (7.5%) tumeur carcinoïde (Fig. 26 et tableau 8).

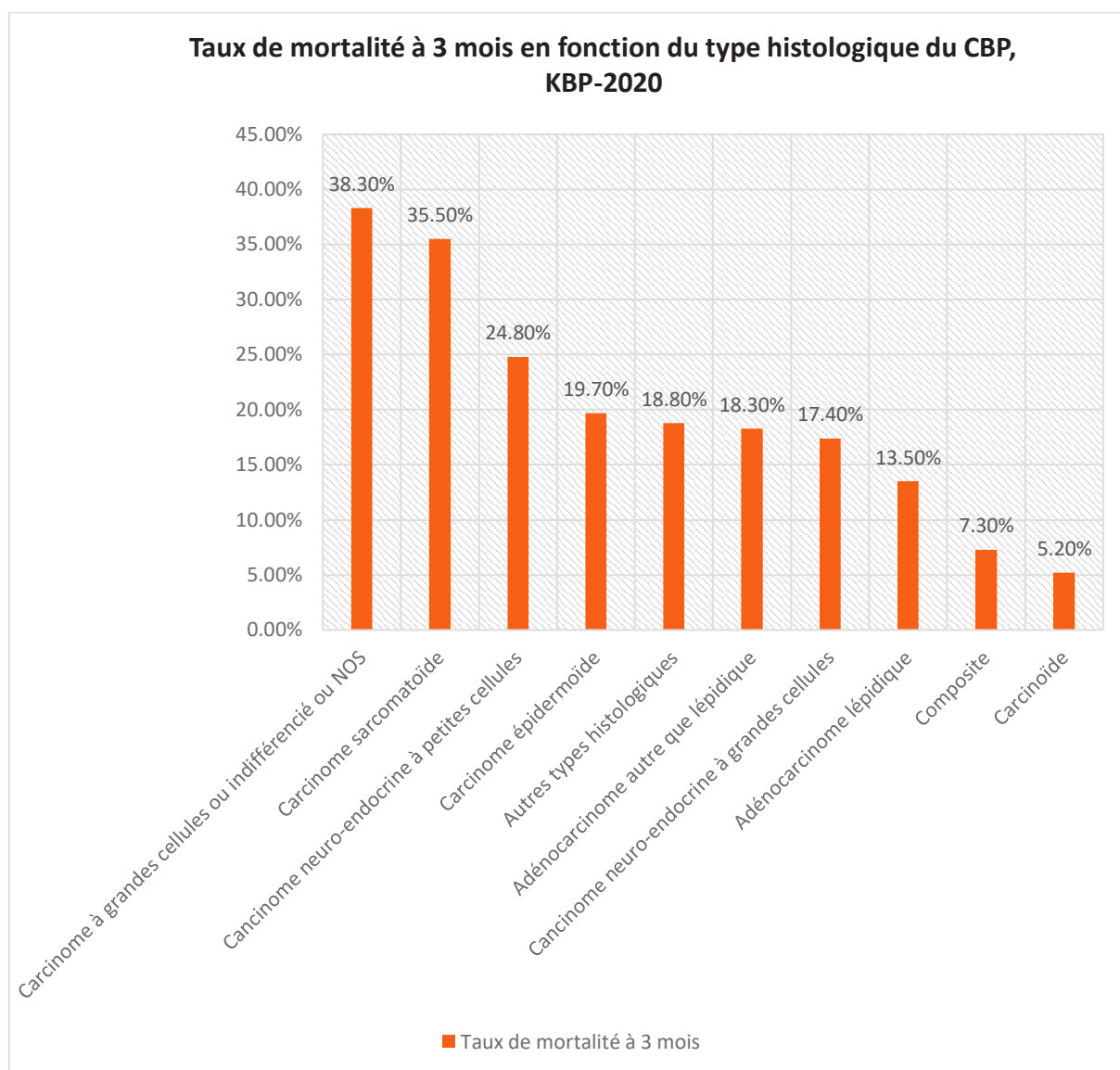


Figure 27 : Taux de mortalité à 3 mois en fonction du type histologique du CBP, KBP-2020.

Dans la population des patients décédés à 3 mois, l'adénocarcinome autre que lépidique était le type histologique le plus fréquent (46.5%) suivi du carcinome épidermoïde (21.5%), puis le carcinome neuro-endocrine à petites cellules (15.5%) et le carcinome à grandes cellules (ou indifférencié ou NOS) (10.7%). Les autres types histologiques étaient plus rares (Fig. 27 et tableau 9).

Les types histologiques associés à une mortalité significative à 3 mois étaient le carcinome à grandes cellules (ou indifférencié ou NOS) ( $p < 0.0001$ ), le carcinome neuro-endocrine à petites cellules ( $p < 0.0001$ ) et le carcinome sarcomatoïde ( $p = 0.005$ ) (tableau 9).

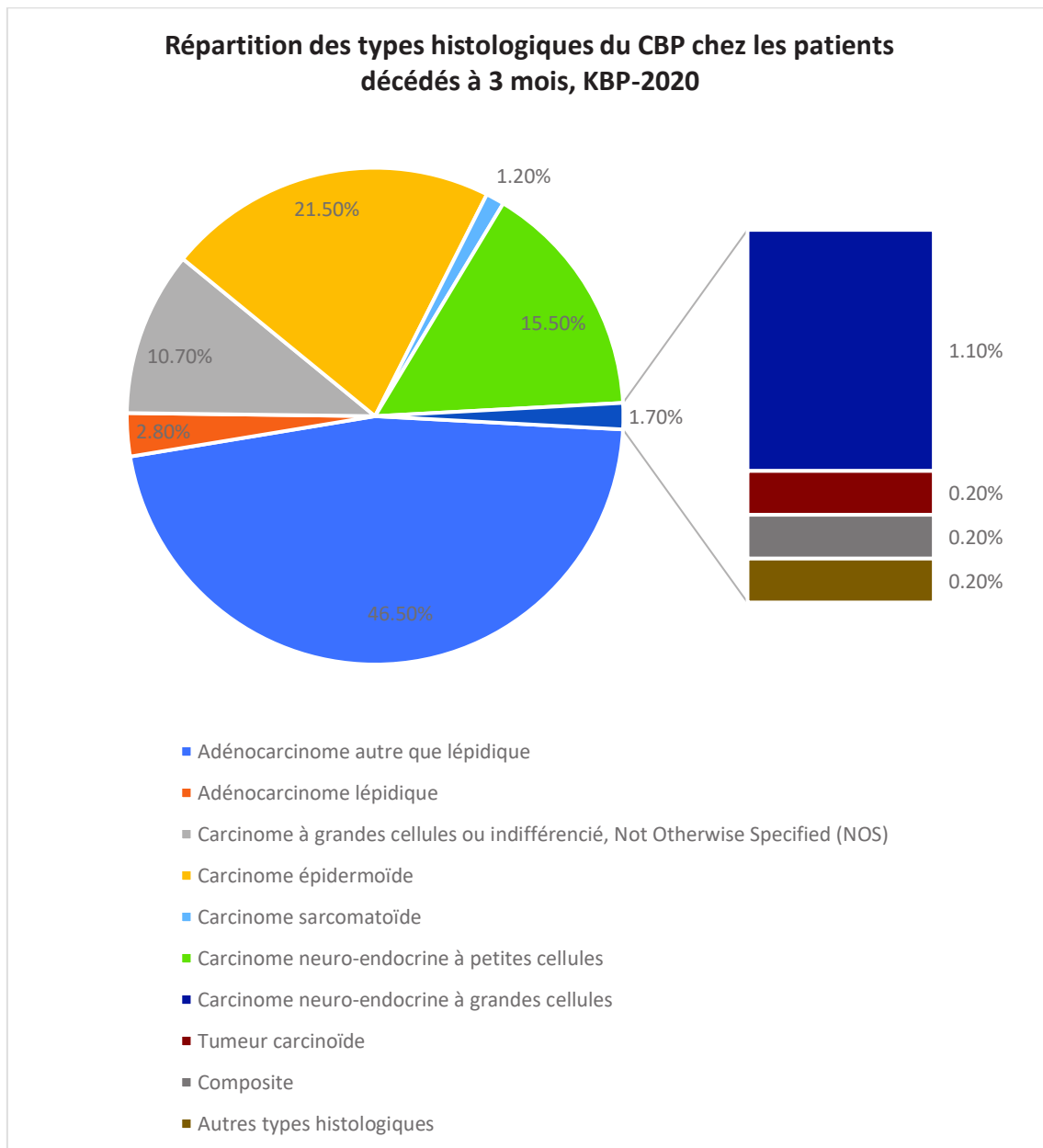


Figure 28 : Répartition des types histologiques du CBP chez les patients décédés à 3 mois, KBP-2020.

La majorité des patients décédés à 3 mois était au stade métastatique en fonction de la classification TNM 8<sup>e</sup> édition : 2.9% de stade localisé (stade 0, I, II), 9.8% de stade localement avancé (IIIA, IIIB, IIIC), 18.5% de stade métastatique IVA et 68.9% de stade métastatique IVB. Contrairement aux patients vivants à 3 mois : 23.7% de stade localisé (stade 0, I, II), 22.7% de stade localement avancé (IIIA, IIIB, IIIC), 19.1% de stade métastatique IVA et 34.6% de stade métastatique IVB (Fig. 28 et tableau 9).

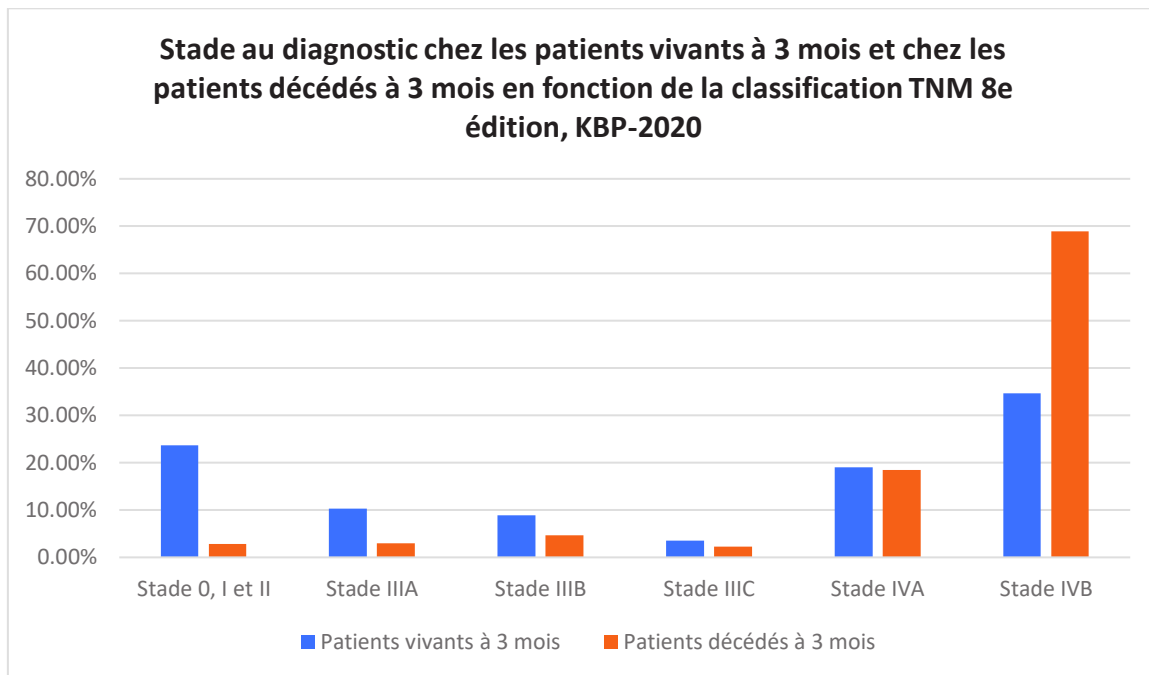


Figure 29 : Stade au diagnostic chez les patients vivants à 3 mois et chez les patients décédés à 3 mois, selon la classification TNM 8<sup>e</sup> édition, KBP-2020.

1185 patients (33.5%) de stade IV-B et 318 patients (19.7%) de stade IVA étaient décédés à 3 mois. Le taux de mortalité à 3 mois était respectivement de 13.4%, 11.5% et 6.8% pour le stade IIIC, IIIB et IIIA respectivement. Le taux de mortalité à 3 mois était significativement supérieur au stade métastatique ( $p < 0.001$ ) (Fig. 29 et tableau 8).

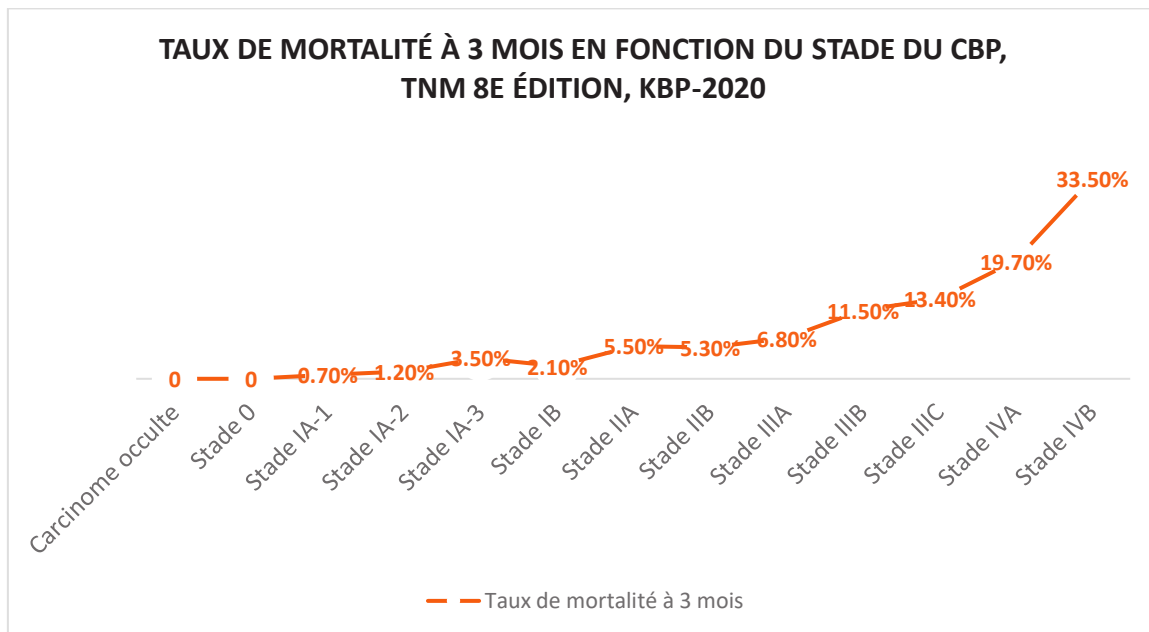


Figure 30 : Taux de mortalité à 3 mois en fonction du stade du CBP, TNM 8<sup>e</sup> édition, KBP-2020.

Tableau 8 : Caractéristiques au diagnostic de la population vivante à 3 mois et décédée à 3 mois, KBP-2020 (pourcentage en ligne).

			Vivant à 3 mois N = 7035		Décédé à 3 mois N = 1792		p
<b>I, Facteurs liés au patient</b>							
<b>Sexe</b>	N	n	7035		1792		<b>&lt;0.0001</b>
	Femme	n (% ligne)	2532	(83.0)	520	(17.0)	
	Homme	n (% ligne)	4503	(78.0)	1272	(22.0)	
<b>Mode de découverte</b>	N	n	7033		1792		<b>&lt;0.0001</b>
	Symptomatique	n (% ligne)	4805	(75.9)	1527	(24.1)	
	Fortuite	n (% ligne)	1898	(88.6)	244	(11.4)	
	Dépistage individuel opportuniste	n (% ligne)	330	(94.0)	21	(6.0)	
	DM <sup>2</sup>	n	2		0		
<b>Age au diagnostic (années)</b>	N		7035		1792		<b>&lt;0.0001</b>
	Moyen (SD <sup>1</sup> )		67.3 (10.22)		69.8 (10.52)		
	Médiane (Min-Max)		67.6 (28.1-98.6)		69.8 (32.1-98.6)		
<b>Age au diagnostic, en 6 classes</b>	N	n	7035		1792		<b>&lt;0.0001</b>
	≤ 40 ans	n (% ligne)	52	(89.7)	6	(10.3)	
	41 - 50 ans	n (% ligne)	303	(83.2)	61	(16.8)	
	51 - 60 ans	n (% ligne)	1231	(83.9)	236	(16.1)	
	61 - 70 ans	n (% ligne)	2626	(81.1)	612	(18.9)	
	71 - 80 ans	n (% ligne)	2053	(79.1)	544	(20.9)	
	> 80 ans	n (% ligne)	770	(69.8)	333	(30.2)	
<b>IMC habituel (kg/m<sup>2</sup>)</b>	N		6577		1583		0.26
	Moyen (SD <sup>1</sup> )		25.7 (4.91)		25.6 (5.17)		
	Médiane (Min-Max)		25.1 (12.3-53.6)		25.1 (12.9-56.1)		
	DM <sup>2</sup>		458		209		

			Vivant à 3 mois N = 7035	Décédé à 3 mois N = 1792	p
<b>IMC actuel (kg/m<sup>2</sup>)</b>	N		6950	1717	<b>&lt;0.0001</b>
	Moyen (SD <sup>1</sup> )		24.6 (4.97)	23.7 (5.36)	
	Médiane (Min-Max)		24.1 (10.7-49.4)	23.1 (11.9-54.8)	
	DM <sup>2</sup>		85	75	
<b>Perte de poids</b>	N	n	6604	1606	<b>&lt;0.0001</b>
	Oui	n (% ligne)	3397 (74.9)	1136 (25.1)	
	Non	n (% ligne)	3207 (87.2)	470 (12.8)	
	DM <sup>2</sup>	n	431	186	
<b>Perte de poids, en classes (si perte de poids)</b>	N	n	3397	1136	<b>&lt;0.0001</b>
	< 5 kg	n (% ligne)	1418 (80.3)	347 (19.7)	
	5 - 10 kg	n (% ligne)	1199 (75.5)	390 (24.5)	
	> 10 kg	n (% ligne)	780 (66.2)	399 (33.8)	
<b>Performance status au diagnostic</b>	N	n	6922	1725	<b>&lt;0.0001</b>
	PS 0	n (% ligne)	2579 (95.4)	124 (4.6)	
	PS 1	n (% ligne)	3186 (85.1)	560 (14.9)	
	PS 2	n (% ligne)	914 (62.4)	551 (37.6)	
	PS 3	n (% ligne)	215 (37.8)	354 (62.2)	
	PS 4	n (% ligne)	28 (17.1)	136 (82.9)	
	DM <sup>2</sup>	n	113	67	
<b>Statut Tabac</b>	N	n	7030	1784	<b>0.004</b>
	Fumeur actif	n (% ligne)	3648 (78.5)	1000 (21.5)	
	Non-fumeur	n (% ligne)	909 (82.2)	197 (17.8)	
	Ex-Fumeur	n (% ligne)	2473 (80.8)	587 (19.2)	
	DM <sup>2</sup>	n	5	8	
<b>Tabac: nombre de paquets-années, chez les fumeurs/ex-fumeurs</b>	N		5792	1434	<b>0.007</b>
	Moyen (SD <sup>1</sup> )		42.0 (22.51)	43.9 (24.49)	
	Médiane (Min-Max)		40.0 (0.0-203.0)	40.0 (1.0-200.0)	
	DM <sup>2</sup>		329	153	
			Vivant à 3 mois	Décédé à 3 mois	p

		<b>N = 7035</b>		<b>N = 1792</b>		
<b>Durée de tabagisme (années), chez les fumeurs ou ex-fumeurs</b>	N		3977		874	<b>&lt;0.001</b>
	Moyen (SD <sup>1</sup> )		39.6 (12.20)		41.2 (12.60)	
	Médiane (Min-Max)		40.0 (1.0-74.0)		42.0 (5.0-75.0)	
	DM <sup>2</sup>		2144		713	
<b>Statut cannabis</b>	N	n	6910		1735	0.088
	Oui	n (% ligne)	256	(83.9)	49	(16.1)
	Non	n (% ligne)	6654	(79.8)	1686	(20.2)
	DM <sup>2</sup>	n	125		57	
<b>COVID-19 positif avant le diagnostic de cancer ou dans les 3 mois après le diagnostic</b>	N	n	6882		1713	<b>&lt;0.0001</b>
	Oui	n (% ligne)	153	(56.5)	118	(43.5)
	Non	n (% ligne)	6729	(80.8)	1595	(19.2)
	DM <sup>2</sup>	n	153		79	

## II, Facteurs liés au CBP

<b>Type histologique (selon classification de l'OMS 2015)</b>	N	n	7035		1792	<b>&lt;0.001 *</b>
	Adénocarcinome autre que lépidique	n (% ligne)	3731	(81.7)	834	(18.3)
	Adénocarcinome lépidique	n (% ligne)	326	(86.5)	51	(13.5)
	Carcinome à grandes cellules ou indifférencié, Not Otherwise Specified (NOS)	n (% ligne)	309	(61.7)	192	(38.3)
	Carcinome épidermoïde	n (% ligne)	1574	(80.3)	386	(19.7)
	Carcinome sarcomatoïde	n (% ligne)	40	(64.5)	22	(35.5)
	Cancer neuro-endocrine à petites cellules	n (% ligne)	841	(75.2)	278	(24.8)
	Cancer neuro-endocrine à grandes cellules	n (% ligne)	90	(82.6)	19	(17.4)
	Carcinoïde	n (% ligne)	73	(94.8)	4	(5.2)
	Composite	n (% ligne)	38	(92.7)	3	(7.3)
	Autre	n (% ligne)	13	(81.2)	3	(18.8)
<b>Stade de la tumeur au diagnostic (selon TNM 8<sup>e</sup> édition)</b>	N	n	6801		1720	<b>&lt;0.001 *</b>
	Carcinome occulte	n (% ligne)	6	(100.0)	0	(0.0)
	Stade 0	n (% ligne)	8	(100.0)	0	(0.0)

Vivant à 3 mois

Décédé à 3 mois

p



		<b>N = 7035</b>		<b>N = 1792</b>	
Stade IA-1	n (% ligne)	139	(99.3)	1	(0.7)
Stade IA-2	n (% ligne)	412	(98.8)	5	(1.2)
Stade IA-3	n (% ligne)	251	(96.5)	9	(3.5)
Stade IB	n (% ligne)	278	(97.9)	6	(2.1)
Stade IIA	n (% ligne)	120	(94.5)	7	(5.5)
Stade IIB	n (% ligne)	397	(94.7)	22	(5.3)
Stade IIIA	n (% ligne)	699	(93.2)	51	(6.8)
Stade IIIB	n (% ligne)	606	(88.5)	79	(11.5)
Stade IIIC	n (% ligne)	239	(86.6)	37	(13.4)
Stade IVA	n (% ligne)	1296	(80.3)	318	(19.7)
Stade IVB	n (% ligne)	2350	(66.5)	1185	(33.5)
DM <sup>2</sup>	n	234		72	

<sup>1</sup> SD = standard deviation ou écart type

<sup>2</sup> DM = données manquantes

IMC : Index de Masse Corporelle

PS : Performance Status

CBP : Cancer bronchique primitif

\* Test de Fisher

Tableau 9 : Caractéristiques au diagnostic de la population vivante à 3 mois et décédée à 3 mois, KBP-2020 (pourcentage en colonne).

Facteurs			Vivant à 3 mois N = 7035		Décédé à 3 mois N = 1792		p
<b>Sexe</b>	N	n	7035		1792		<b>&lt;0.0001</b>
	Femme	n (%)	2532	(36.0)	520	(29.0)	
	Homme	n (%)	4503	(64.0)	1272	(71.0)	
<b>Type histologique (selon classification de l'OMS 2015)</b>	N	n	7035		1792		<b>&lt;0.001 *</b>
	Adénocarcinome autre que lépidique	n (%)	3731	(53.0)	834	(46.5)	<b>&lt;0.0001</b>
	Adénocarcinome lépidique	n (%)	326	(4.6)	51	(2.8)	<b>0.001</b>
	Carcinome à grandes cellules ou indifférencié, Not Otherwise Specified (NOS)	n (%)	309	(4.4)	192	(10.7)	<b>&lt;0.0001</b>
	Carcinome épidermoïde	n (%)	1574	(22.4)	386	(21.5)	0.47
	Carcinome sarcomatoïde	n (%)	40	(0.6)	22	(1.2)	<b>0.005</b>
	Cancer neuro-endocrine à petites cellules	n (%)	841	(12.0)	278	(15.5)	<b>&lt;0.0001</b>
	Cancer neuro-endocrine à grandes cellules	n (%)	90	(1.3)	19	(1.1)	0.53
	Carcinoïde	n (%)	73	(1.0)	4	(0.2)	<b>0.002</b>
	Composite	n (%)	38	(0.5)	3	(0.2)	0.060
	Autre	n (%)	13	(0.2)	3	(0.2)	1.00
	<b>Stade du CBP au diagnostic (selon TNM 8<sup>e</sup> édition)</b>	N	n	6801		1720	
Carcinome occulte		n (%)	6	(0.1)	0	(0.0)	
Stade 0		n (%)	8	(0.1)	0	(0.0)	
Stade IA-1		n (%)	139	(2.0)	1	(0.1)	
Stade IA-2		n (%)	412	(6.1)	5	(0.3)	
Stade IA-3		n (%)	251	(3.7)	9	(0.5)	
Stade IB		n (%)	278	(4.1)	6	(0.3)	
Stade IIA		n (%)	120	(1.8)	7	(0.4)	
Stade IIB		n (%)	397	(5.8)	22	(1.3)	
Stade IIIA		n (%)	699	(10.3)	51	(3.0)	
Stade IIIB		n (%)	606	(8.9)	79	(4.6)	
Stade IIIC		n (%)	239	(3.5)	37	(2.2)	
Stade IVA		n (%)	1296	(19.1)	318	(18.5)	
Stade IVB		n (%)	2350	(34.6)	1185	(68.9)	

DM

n

234

72

---

DM = données manquantes

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

CBP : Cancer bronchique primitif

\* Test de Fisher

---

### 5.1.3 Régressions logistiques univariée et multivariée

Le tableau 10 présente les analyses en régressions logistiques univariée et multivariée pour la mortalité à 3 mois de la cohorte KBP-2020. L'analyse univariée a porté sur 8827 patients dont le statut vital est connu alors que l'analyse multivariée a porté sur 7617 patients parmi ces 8827 patients (données manquantes).

En analyse multivariée, les facteurs associés à la mortalité à 3 mois étaient l'âge supérieur à 70 ans (OR 1.37, IC 95% 1.19-1.58,  $p < 0.001$ ), le sexe masculin (OR 1.29, IC 95% 1.10-1.50,  $p = 0.001$ ), le mode de découverte symptomatique (OR 2.26, IC 95% 1.38-3.92,  $p = 0.002$ ), la perte de poids de plus de 10 kg (OR 1.36, IC 95% 1.14-1.62,  $p < 0.001$ ), le statut fumeur actif (OR 1.57, IC 95% 1.24-2.00,  $p < 0.001$ ) et ex-fumeur (OR 1.37, IC 95% 1.07-1.75,  $p = 0.013$ ), le PS 1 (OR 2.44, IC 95% 1.97-3.06,  $p < 0.001$ ), le PS 2 (OR 6.44, IC 95% 5.10-8.20,  $p < 0.001$ ), le PS 3 (OR 16.3, IC 95% 12.3-21.7,  $p < 0.001$ ), le PS 4 (OR 45.0, IC 95% 28.0-74.6,  $p < 0.001$ ) et l'infection à SARS-CoV2 avant le diagnostic de CBP ou dans les trois mois après le diagnostic (OR 3.42, IC 95% 2.48-4.71,  $p < 0.001$ ) (tableau 10).

Pour le type histologique, nous avons pris l'adénocarcinome autre que lépidique comme référence. Les types histologiques associés à la mortalité à 3 mois étaient le carcinome à grandes cellules ou indifférencié ou Not Otherwise Specified (NOS) (OR 2.41, IC 95% 1.88-3.08,  $p < 0.001$ ) et le carcinome sarcomatoïde (OR 2.09, IC 95% 1.02-4.17,  $p = 0.04$ ).

Le stade était un facteur de risque de mortalité à 3 mois pour le stade IIIC ou IVA (OR 2.28, IC 95% 1.82-2.85,  $p < 0.001$ ) et IVB (OR 4.55, IC 95% 3.74-5.58,  $p < 0.001$ ).

Tableau 10 : Régressions logistiques univariée et multivariée pour la mortalité à 3 mois, KBP-2020.

Caractéristique	N	Analyse univariée N=8827			Analyse multivariée N=7617		
		OR <sup>1</sup>	95% IC <sup>2</sup>	p-valeur	OR <sup>1</sup>	95% IC <sup>2</sup>	p-valeur
<b>Âge</b>	8827						
<= 70 ans		—	—		—	—	
> 70 ans		1.43	1.29, 1.59	<0.001	1.37	1.19, 1.58	<0.001
<b>Sexe</b>	8827						
F		—	—		—	—	
H		1.38	1.23, 1.54	<0.001	1.29	1.10, 1.50	0.001
<b>Mode de découverte</b>	8825			<0.001			<0.001
Dépistage individuel opportuniste		—	—		—	—	
Symptomatique		4.99	3.28, 8.03	<0.001	2.26	1.38, 3.92	0.002
Fortuite		2.02	1.31, 3.29	0.003	1.45	0.86, 2.56	0.2
<b>Perte de poids</b>	8210			<0.001			0.003
< 5 kg		—	—		—	—	
5 - 10 kg		1.84	1.61, 2.11	<0.001	1.14	0.97, 1.35	0.11
10 kg		2.90	2.51, 3.34	<0.001	1.36	1.14, 1.62	<0.001
<b>Tabagisme</b>	8814			0.004			<0.001
Non-fumeur		—	—		—	—	
Fumeur actif		1.26	1.07, 1.50	0.006	1.57	1.24, 2.00	<0.001
Ex-Fumeur		1.10	0.92, 1.31	0.32	1.37	1.07, 1.75	0.013
<b>Performance status (PS) au diagnostic</b>	8647			<0.001			<0.001
PS 0		—	—		—	—	
PS 1		3.66	3.00, 4.49	<0.001	2.44	1.97, 3.06	<0.001
PS 2		12.5	10.2, 15.5	<0.001	6.44	5.10, 8.20	<0.001
PS 3		34.2	26.8, 44.0	<0.001	16.3	12.3, 21.7	<0.001
PS 4		101	65.7, 160	<0.001	45.0	28.0, 74.6	<0.001

Caractéristique	N	Analyse univariée N=8827			Analyse multivariée N=7617		
		OR <sup>1</sup>	95% IC <sup>2</sup>	p-valeur	OR <sup>1</sup>	95% IC <sup>2</sup>	P-valeur
<b>COVID-19 avant diagnostic de cancer ou dans les 3 mois après diagnostic</b>	8595						
Non		—	—		—	—	
Oui		3.25	2.54, 4.16	<b>&lt;0.001</b>	3.42	2.48, 4.71	<b>&lt;0.001</b>
<b>Type histologique (selon la classification de l'OMS 2015)</b>	8827			<b>&lt;0.001</b>			<b>&lt;0.001</b>
Adénocarcinome autre que lépidique		—	—		—	—	
Adénocarcinome lépidique		0.70	0.51, 0.94	<b>0.022</b>	1.07	0.70, 1.58	0.7
Carcinome à grandes cellules ou indifférencié, Not Otherwise Specified (NOS)		2.78	2.28, 3.38	<b>&lt;0.001</b>	2.41	1.88, 3.08	<b>&lt;0.001</b>
Carcinome épidermoïde		1.10	0.96, 1.25	0.18	1.14	0.96, 1.37	0.14
Carcinome sarcomatoïde		2.46	1.43, 4.12	<b>&lt;0.001</b>	2.09	1.02, 4.17	<b>0.040</b>
Carcinome neuro-endocrine à petites cellules		1.48	1.27, 1.72	<b>&lt;0.001</b>	0.89	0.73, 1.08	0.2
Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules		0.94	0.56, 1.52	0.82	0.63	0.31, 1.19	0.2
Carcinoïde		0.25	0.07, 0.59	<b>0.006</b>	1.10	0.31, 2.97	0.9
Composite		0.35	0.09, 0.98	0.083	0.46	0.06, 1.96	0.4
Autre		1.03	0.24, 3.21	0.96	1.27	0.19, 5.21	0.8
<b>Stade au diagnostic (selon TNM 8<sup>e</sup> édition)</b>	8521			<b>&lt;0.001</b>			<b>&lt;0.001</b>
≤ IIIB		—	—		—	—	
IIIC ou IVA		3.75	3.10, 4.54	<b>&lt;0.001</b>	2.28	1.82, 2.85	<b>&lt;0.001</b>
IVB		8.17	6.94, 9.67	<b>&lt;0.001</b>	4.55	3.74, 5.58	<b>&lt;0.001</b>

<sup>1</sup>OR = rapport de côtes, <sup>2</sup>IC = intervalle de confiance

## 5.2 Évolution descriptive des patients décédés à 3 mois en vingt ans dans KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020

Le statut vital à 3 mois était connu pour 5492 patients dans la cohorte KBP-2000 (96.9%), 6991 patients dans la cohorte KBP-2010 (99.1%) et 8827 patients dans la cohorte KBP-2020 (98.1%). 1347 patients étaient décédés à 3 mois du diagnostic dans la cohorte KBP-2000 soit un taux de mortalité à 24.7%, 1638 patients étaient décédés à 3 mois dans la cohorte KBP-2010 soit 23.4% et 1792 patients étaient décédés à 3 mois dans la cohorte KBP-2020 soit 20.3%. Le taux de mortalité a significativement diminué en vingt ans ( $p < 0.0001$ ) (tableau 11).

La proportion de femmes décédées à 3 mois a augmenté de manière significative en vingt ans : 14.9% dans la cohorte KBP-2000, 22.6% dans la cohorte KBP-2010 et 29.0% dans la cohorte KBP-2020. A l'inverse, la proportion d'hommes décédés à 3 mois a diminué de manière significative, respectivement à 85.1%, 77.4% et 71.0% ( $p < 0.0001$ ) (Fig. 30 et tableau 12).

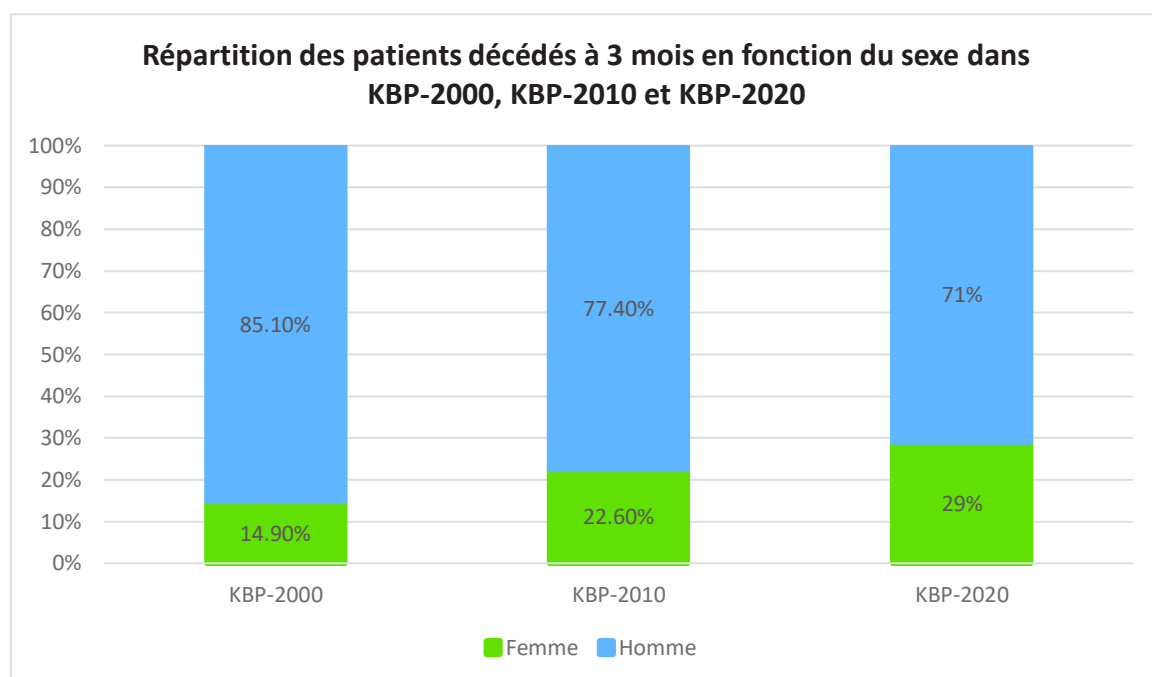


Figure 31 : Répartition des patients décédés à 3 mois en fonction du sexe dans KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.

L'âge moyen au diagnostic de CBP chez les patients décédés à 3 mois était à 68.2 ans dans KBP-2000 et KBP-2010. Il était plus jeune que l'âge moyen chez les patients décédés à 3 mois dans KBP-2020 à 69.8 ans. La proportion de patients âgés de plus de 80 ans a augmenté : 12.8% en 2000, 16.6% en 2010 et 18.6% en 2020 (tableau 12).

La majorité des patients décédés à 3 mois ont perdu du poids dans KBP-2010 et KBP-2020. Il n’y avait pas de différence significative entre KBP-2010 et KBP-2020 (71.9% et 70.7%,  $p = 0.46$ ). Ces données n’étaient pas disponibles dans KBP-2000 (tableau 12).

La majorité des patients décédés à 3 mois dans ces trois cohortes avaient un mauvais performance status (PS) au diagnostic. Il n’y avait pas de différence significative pour les patients décédés à 3 mois en ce qui concerne le PS entre les trois cohortes (tableau 12).

La proportion de fumeurs actifs décédés à 3 mois a augmenté en vingt ans avec 48.6% dans la cohorte KBP-2000, 48.9% dans la cohorte KBP-2010 et 56.1% dans la cohorte KBP-2020. La proportion de non-fumeurs a également augmenté avec respectivement 8.0%, 10.5% et 11.0%. A l’inverse, la proportion d’ex-fumeurs a diminué, respectivement à 43.3%, 40.5% et 32.9% (Fig. 31 et tableau 12).

La quantité de tabac fumé a diminué chez les patients décédés à 3 mois en vingt ans avec 42.5 paquet-année dans la cohorte KBP-2000 et 40.0 paquet-année dans les cohortes KBP-2010 et KBP-2020 ( $p = 0.001$ ). Au contraire, la durée du tabagisme a augmenté dans la cohorte KBP-2020 à 41.2 ans alors elle était à 39.2 ans dans la cohorte KBP-2000 et 38.5 ans dans la cohorte KBP-2010 (tableau 12).

Chez les ex-fumeurs, le délai moyen entre l’arrêt du tabagisme et le diagnostic de CBP a augmenté : 12.4 ans dans la cohorte KBP-2000, 12.0 ans dans la cohorte KBP-2010 et 18.5 ans dans la cohorte KBP-2020 ( $p < 0.0001$ ) (tableau 12).

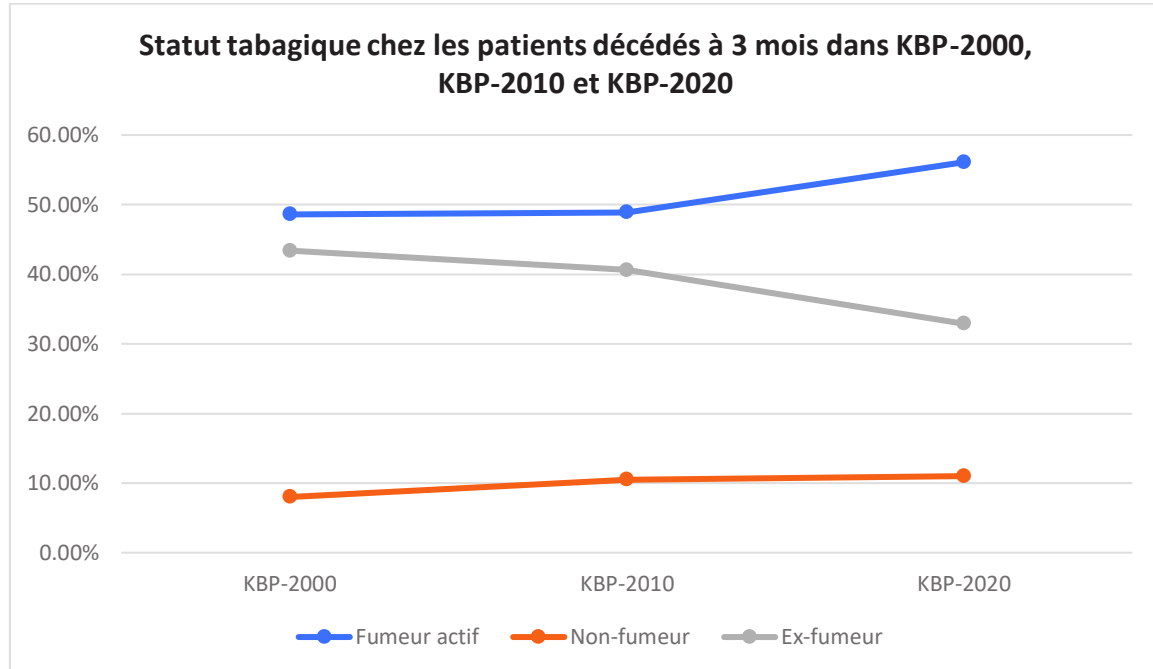


Figure 32 : Statut tabagique chez les patients décédés à 3 mois dans KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.



Le type histologique dans ces trois cohortes a été reclassé selon la classification de l'OMS en 2004 pour permettre les comparaisons. Les quatre types histologiques les plus fréquents chez les patients décédés à 3 mois dans ces trois cohortes étaient l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde, le carcinome neuro-endocrine à petites cellules et le carcinome à grandes cellules.

La proportion d'adénocarcinome a significativement augmenté en vingt ans chez les patients décédés à 3 mois avec 34.3% dans la cohorte KBP-2000, 44.9% dans la cohorte KBP-2010 et 46.5% dans la cohorte KBP-2020 ( $p < 0.0001$ ). La proportion de carcinome épidermoïde a significativement diminué en vingt ans chez les patients décédés à 3 mois avec respectivement 34.3%, 23.4% et 21.5% ( $p < 0.0001$ ). La proportion de carcinome à grandes cellules a également diminué chez les patients décédés à 3 mois avec respectivement 13.3%, 14.0% et 10.7% ( $p = 0.018$ ). La proportion de carcinome neuro-endocrine à petites cellules a diminué chez les patients décédés à 3 mois avec respectivement 18.4%, 14.4% et 15.5% ( $p = 0.046$ ). Le carcinome bronchiolo-alvéolaire (actuellement adénocarcinome lépidique selon la classification de l'OMS 2015), représentait une partie mineure des patients décédés à 3 mois, néanmoins la proportion a augmenté avec respectivement 0.7%, 0.5% et 2.8% ( $p < 0.0001$ ) (Fig. 32 et tableau 12).

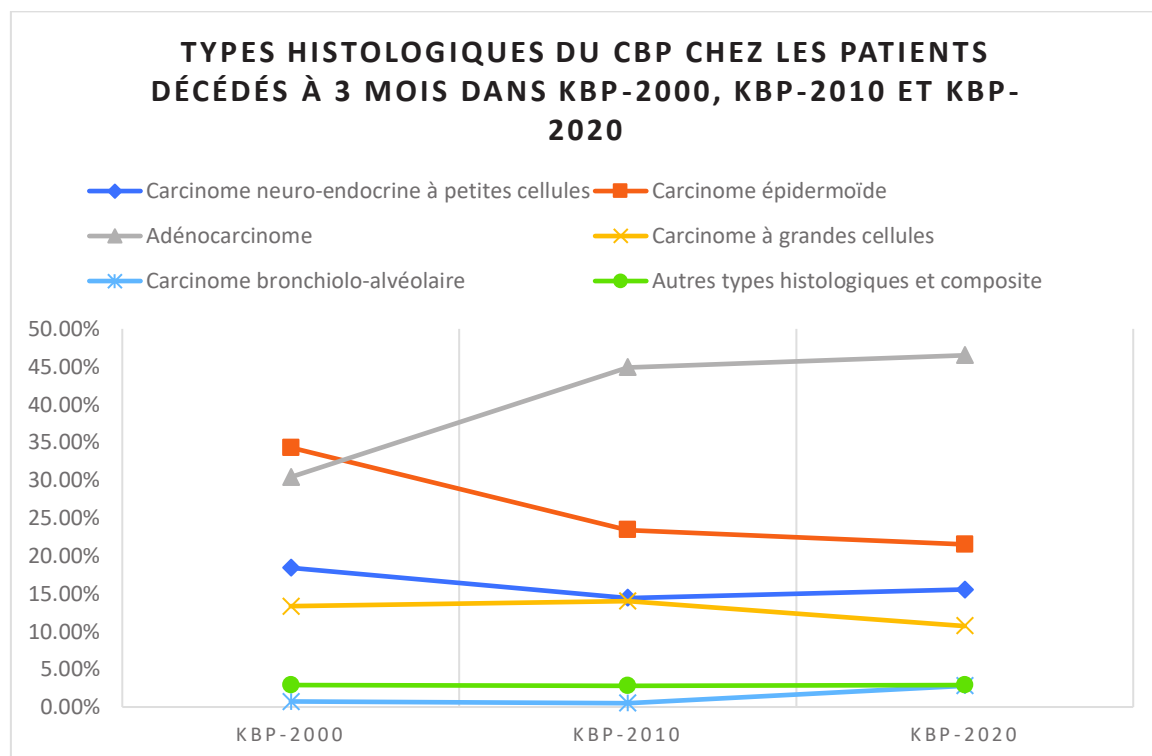


Figure 33 : Types histologiques du CBP chez les patients décédés à 3 mois dans KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.

Le CBP de ces trois cohortes a été reclassé en stade localisé (stade I et II), stade localement avancé (stade III) et stade métastatique (stade IV) pour permettre les comparaisons (classification TNM différente pour chaque cohorte). La majorité des patients décédés à 3 mois dans ces trois cohortes était diagnostiqué au stade métastatique.

La proportion de stade métastatique a augmenté en vingt ans chez les patients décédés à 3 mois : 61.7% dans la cohorte KBP-2000, 80.7% dans la cohorte KBP-2010 et 86.3% dans la cohorte KBP-2020. La proportion de stade localisé et de stade localement avancé a diminué : respectivement 8.2%, 5.2% et 3.2% pour le stade localisé ; 30.1%, 14.1% et 10.5% pour le stade localement avancé (Fig. 32 et tableau 12).

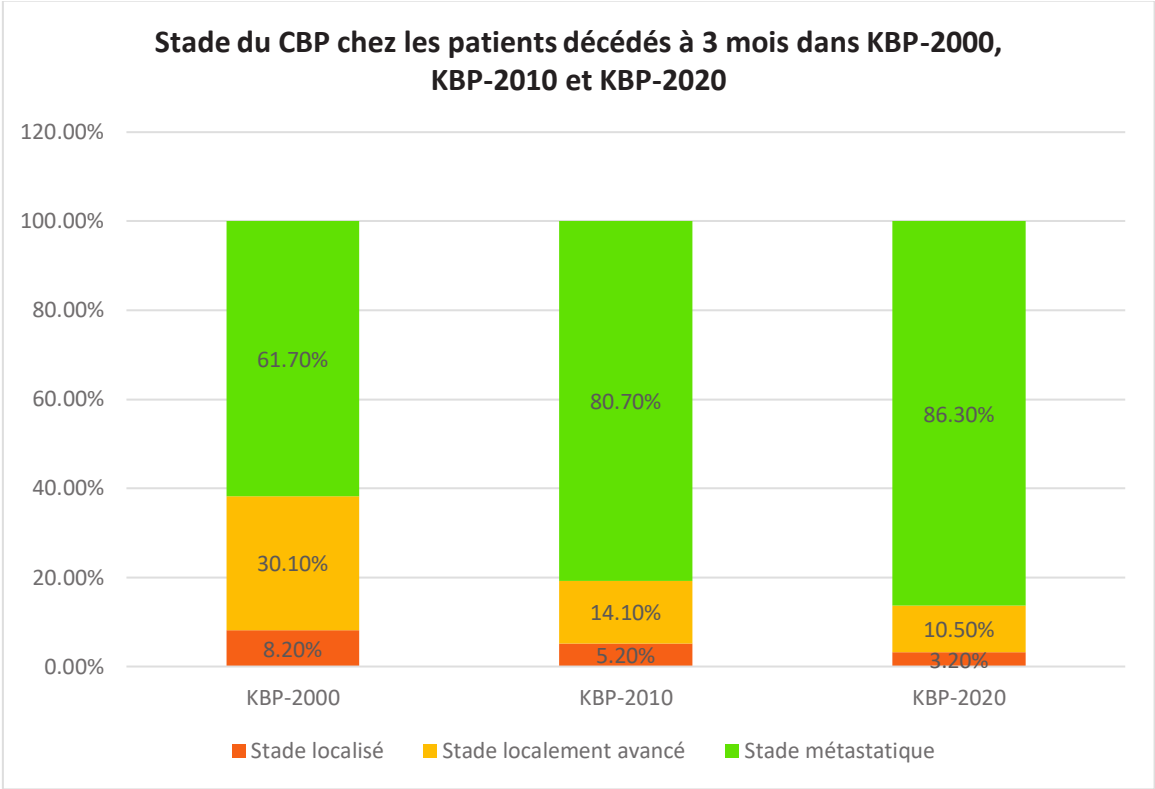


Figure 34 : Stade du CBP chez les patients décédés à 3 mois dans KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.

Tableau 11 : Statut vital à 3 mois KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.

			<b>2000</b>		<b>2010</b>		<b>2020</b>		<b>P</b>	<b>P</b>
			<b>N= 5667</b>		<b>N= 7051</b>		<b>N= 8999</b>		<b>P</b>	<b>tendance</b>
Décédé à 3 mois	N	n	5492		6991		8827		<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	Oui	n (%)	1357	(24.7)	1638	(23.4)	1792	(20.3)		
	Non	n (%)	4135	(75.3)	5353	(76.6)	7035	(79.7)		
	DM	n	175		60		172			

Tableau 12 : Évolution des caractéristiques chez les patients décédés à 3 mois en vingt ans dans KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.

		KBP-2000		KBP-2010		KBP-2020		p	p tendance
		Décédé à 3 mois N = 1357		Décédé à 3 mois N = 1638		Décédé à 3 mois N = 1792			
<b>Caractéristiques liées au patient</b>									
<b>Sexe</b>	N	n	1357		1638		1792	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	Femme	n (%)	202 (14.9)		370 (22.6)		520 (29.0)		
	Homme	n (%)	1155 (85.1)		1268 (77.4)		1272 (71.0)		
<b>Age au diagnostic (années)</b>	N		1356		1638		1792	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	Moyen (SD <sup>1</sup> )		68.2 (11.49)		68.2 (11.62)		69.8 (10.52)		
	Médiane (Min-Max)		69.7 (30.4-96.0)		68.0 (28.0-99.0)		69.8 (32.1-98.6)		
	DM <sup>2</sup>		1		0		0		
<b>Age au diagnostic, en 6 classes</b>	N	n	1356		1638		1792	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.047</b>
	≤ 40 ans	n (%)	12 (0.9)		12 (0.7)		6 (0.3)		
	41 - 50 ans	n (%)	98 (7.2)		88 (5.4)		61 (3.4)		
	51 - 60 ans	n (%)	202 (14.9)		358 (21.9)		236 (13.2)		
	61 - 70 ans	n (%)	381 (28.1)		448 (27.4)		612 (34.2)		
	71 - 80 ans	n (%)	490 (36.1)		460 (28.1)		544 (30.4)		
	> 80 ans	n (%)	173 (12.8)		272 (16.6)		333 (18.6)		
	DM <sup>2</sup>	n	1		0		0		
<b>Perte de poids</b>	N	n			1546		1606	0.46 *	
	Oui	n (%)			1112 (71.9)		1136 (70.7)		
	Non	n (%)			434 (28.1)		470 (29.3)		
	DM <sup>2</sup>	n			92		186		
<b>Performance status au diagnostic</b>	N	n	1357		1625		1725	<b>&lt;0.0001</b>	0.24
	PS 0	n (%)	113 (8.3)		124 (7.6)		124 (7.2)		
	PS 1	n (%)	340 (25.1)		418 (25.7)		560 (32.5)		

			KBP-2000		KBP-2010		KBP-2020	p	p
			Décédé à 3 mois N = 1357		Décédé à 3 mois N = 1638		Décédé à 3 mois N = 1792		tendance
	PS 2	n (%)	327	(24.1)	464	(28.6)	551	(31.9)	
	PS 3	n (%)	447	(32.9)	456	(28.1)	354	(20.5)	
	PS 4	n (%)	130	(9.6)	163	(10.0)	136	(7.9)	
	DM	n	0		13		67		
<b>Statut Tabac</b>	N	n	1330		1621		1784		<b>&lt;0.0001 &lt;0.0001</b>
	Fumeur actif	n (%)	647	(48.6)	793	(48.9)	1000	(56.1)	
	Non-fumeur	n (%)	107	(8.0)	171	(10.5)	197	(11.0)	
	Ex-Fumeur	n (%)	576	(43.3)	657	(40.5)	587	(32.9)	
	DM <sup>2</sup>	n	27		17		8		
<b>Tabac : nombre de paquets-années, chez les fumeurs/ex-fumeurs</b>	N		1190		1342		1434		<b>0.003 &lt;0.001</b>
	Moyen (SD <sup>1</sup> )		47.0 (23.24)		44.9 (22.79)		43.9 (24.49)		
	Médiane (Min-Max)		42.5 (1.0-180.0)		40.0 (1.0-180.0)		40.0 (1.0-200.0)		
	DM <sup>2</sup>		33		108		153		
<b>Durée de tabagisme (années), chez les fumeurs ou ex-fumeurs</b>	N		1141		1165		874		<b>&lt;0.0001 0.001</b>
	Moyen (SD <sup>1</sup> )		39.2 (12.23)		38.5 (11.64)		41.2 (12.60)		
	Médiane (Min-Max)		40.0 (2.0-70.0)		40.0 (1.0-78.0)		42.0 (5.0-75.0)		
	DM <sup>2</sup>		82		285		713		
<b>Délai depuis l'arrêt du tabac (années)</b>	N		553		606		587		<b>&lt;0.0001 &lt;0.0001</b>
	Moyen (SD <sup>1</sup> )		12.4 (10.54)		15.3 (11.75)		18.5 (12.96)		
	Médiane (Min-Max)		10.0 (1.0-66.0)		12.0 (1.0-65.0)		16.0 (2.0-59.0)		
	DM <sup>2</sup>		23		51		0		

			KBP-2000		KBP-2010		KBP-2020		p	p
			Décédé à 3 mois N = 1357		Décédé à 3 mois N = 1638		Décédé à 3 mois N = 1792			tendance
<b>Caractéristiques liées au CBP</b>										
<b>Type histologique, selon la classification de l'OMS 2004</b>	N	n	1349		1638		1792		<0.0001	<b>0.046</b>
	Petites cellules	n (%)	248	(18.4)	236	(14.4)	278	(15.5)	<b>0.010</b>	<b>0.046</b>
	Epidermoïde	n (%)	463	(34.3)	383	(23.4)	386	(21.5)	<0.0001	<0.0001
	Adénocarcinome	n (%)	410	(30.4)	735	(44.9)	834	(46.5)	<0.0001	<0.0001
	Grandes cellules	n (%)	180	(13.3)	230	(14.0)	192	(10.7)	<b>0.008</b>	<b>0.018</b>
	Bronchiolo-alvéolaire	n (%)	10	(0.7)	8	(0.5)	51	(2.8)	<0.0001	<0.0001
	Autre	n (%)	25	(1.9)	26	(1.6)	48	(2.7)	0.065	0.081
	Composite	n (%)	13	(1.0)	20	(1.2)	3	(0.2)	<0.001	<b>0.006</b>
DM <sup>2</sup>	n	8		0		0				
<b>Stade du cancer (seulement pour les CBNPC)</b>	N	n	997		1386		1468		<0.0001	<0.0001
	Localisé	n (%)	82	(8.2)	72	(5.2)	47	(3.2)		
	Localement avancé	n (%)	300	(30.1)	195	(14.1)	154	(10.5)		
	Métastatique / disséminé	n (%)	615	(61.7)	1119	(80.7)	1267	(86.3)		
	DM <sup>2</sup>	n	94		15		45			

1 SD = standard deviation ou écart type

2 DM = Données manquantes

\* Test de Fisher

PS: Performance Status

OMS : Organisation Mondiale de Santé

CBNPC : Carcinome bronchique non à petites cellules

## 6 DISCUSSION

### 6.1 Population de l'étude

La population de cette étude comprend les patients inclus dans les cohortes KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020. Selon les données de l'InCa en 2018, il y a eu 46 300 nouveaux cas de CBP en France [103]. Nous estimons que les patients dans les cohortes KBP représentaient environ 15-20% des patients atteints de CBP en France. A notre connaissance, les cohortes KBP sont les plus grandes cohortes prospectives de patients atteints de CBP en France, en Europe et dans le monde. Le recrutement des centres hospitaliers dans ces trois cohortes était assez homogène en France métropolitaine et dans les départements et territoires d'outre-mer. Cependant, ces cohortes ne constituent pas un registre car elles n'ont pas inclus les patients pris en charge dans les centres hospitaliers universitaires (CHU), les centres de lutte contre le cancer (CLCC) et les établissements privés à but lucratif.

### 6.2 Type d'étude

Cette étude sur la mortalité à 3 mois du CBP a été réalisée avec un suivi prospectif des patients dans la cohorte KBP-2020. Grivaux et al. avait rapporté les données sur la mortalité précoce à 1 mois et à 3 mois dans la cohorte KBP-2010 [124], dont nous avons réalisé une mise à jour afin de récupérer les données manquantes. Dans la cohorte KBP-2000, l'analyse sur la mortalité à 3 mois a été réalisée de manière rétrospective pour cette étude.

### 6.3 Facteurs de risque associés à la mortalité à 3 mois dans KBP-2020

D'après les résultats de l'analyse multivariée dans notre étude, les facteurs de risque associés à la mortalité à 3 mois dans la cohorte KBP-2020 étaient l'âge supérieur à 70 ans, le sexe masculin, le mode de découverte symptomatique, la perte de poids de plus de 10 kg, le fumeur actif et l'ex-fumeur, le PS  $\geq 1$ , l'infection à SARS-CoV2 (COVID-19), le type histologique carcinome à grandes cellules ou indifférencié ou Not Otherwise Specified (NOS) et carcinome sarcomatoïde, le stade du cancer  $\geq$  IIIC.

Nous avons retrouvé deux études dans la littérature qui ont étudié les facteurs de risque de mortalité à 3 mois de CBP en France. Il s'agit de l'étude de Grivaux et al. pour la cohorte KBP-2010 et récemment une étude rétrospective nationale de Goussault et al. sur une cohorte de 144 087 patients diagnostiqués de CBP entre janvier 2016 et décembre 2018 à partir des bases de données nationales médico-administratives des hôpitaux publics et privés, des services d'hôpital de jour et des services de soins palliatifs en France [125].

#### 6.3.1 Âge

L'âge était connu comme un facteur de risque de mortalité à 5 ans [117], à 1 an [121], à 3 mois [124][125][122], à 1 mois [124][123] dans plusieurs études sur le CBP. Le seuil de l'âge choisi comme facteur de risque de mortalité du CBP était similaire entre les études KBP et les études françaises : âge > 70 ans pour la mortalité à 1 mois et à 3 mois selon Grivaux et al. dans la cohorte KBP-2010 [124], âge > 70 ans pour la mortalité à 3 mois selon Goussault et al. [125], âge > 75 ans pour la mortalité à 1 an dans les cohortes KBP-2000 et KBP-2010 [121], âge > 70 ans pour la mortalité à 5 ans dans la cohorte KBP-2000 [117]. Alors que dans une étude anglaise rétrospective de O'Dowd et al. sur 20 142 patients, l'âge  $\geq$  80 ans était considéré comme un facteur de risque pour la mortalité à 3 mois [122]. Dans les études américaines, l'âge > 65 ans était le facteur de risque pour la mortalité à 2 mois selon Globus et al. sur une étude rétrospective portant sur 276 527 patients atteints de CBP au stade métastatique à partir des données de la cohorte SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) [126], Amini et al. ont également identifié l'âge > 65 ans comme facteur de risque de mortalité à 1 mois dans son étude portant sur 346 681 patients atteints du CBNPC au stade IV [123].

### 6.3.2 Sexe masculin

Malgré l'augmentation du CBP chez les femmes, les hommes restent majoritaires dans le monde selon les données de GLOBOCAN [127] et en France selon les données de FRANCIM [103] ou les cohortes KBP [107][108][128]. On note une augmentation du taux d'incidence du CBP chez les femmes alors que le taux d'incidence du CBP restait stable ou diminuait en France et dans le monde chez les hommes [103][107][108][128]. L'évolution de l'incidence du CBP suit l'épidémiologie du tabagisme [14] et l'exposition à la pollution domestique chez les femmes asiatiques [22].

Malgré la diminution de l'incidence du CBP chez les hommes en France, le sexe masculin était toujours un facteur de risque associé à la mortalité à 3 mois dans la cohorte KBP-2020 en analyse multivariée (OR 1.29, IC 95% 1.10-1.50,  $p = 0.001$ ). Grivaux et al. dans la cohorte KBP-2010 et Goussault et al. ont rapporté le même résultat avec le sexe masculin associé significativement à la mortalité à 3 mois pour le CBP [124][125].

### 6.3.3 Mode de découverte

Le mode de découverte symptomatique était un facteur de risque de mortalité à 3 mois pour le CBP par rapport au dépistage individuel opportuniste dans la cohorte KBP-2020 (OR 2.26, IC 95% 1.38-3.92,  $p = 0.002$ ). Le mode de découverte fortuite était un facteur de risque significatif en analyse univariée mais pas en analyse multivariée (OR 1.45, IC 95% 0.86-2.56,  $p = 0.2$ ).

### 6.3.4 Perte de poids

La perte de poids et l'Index de Masse Corporelle (IMC) anormal sont des facteurs de risque de morbidité et de mortalité pour les cancers en général. Selon la classification de l'OMS, l'IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup> correspond à un état de dénutrition, l'IMC entre 18,5 et 25 kg/m<sup>2</sup> a un état



nutritionnel normal, l'IMC entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> correspond à un état de surpoids et l'IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> est la définition pour l'obésité.

Dans notre étude, nous avons retrouvé un IMC moyen normal au diagnostic de CBP chez les patients décédés à 3 mois (23.7 kg/m<sup>2</sup>) et chez les patients vivants à 3 mois (24.6 kg/m<sup>2</sup>) dans la cohorte KBP-2020. Cependant l'IMC moyen chez les patients décédés à 3 mois était significativement inférieur par rapport aux patients vivants à 3 mois. La perte de poids a été recueillie à l'inclusion mais malheureusement nous n'avons pas pu quantifier la perte de poids sur une durée précise avant le diagnostic de CBP. Néanmoins, nous avons pu montrer une augmentation significative de la mortalité à 3 mois associée à une perte de poids plus élevée avec un taux de mortalité à 3 mois à 33.8% chez les patients qui ont perdu de plus de 10 kg avant le diagnostic de CBP.

Dans la méta-analyse de Wang et al., l'augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC était associée à une diminution de 12% de risque de mortalité par CBP (HR 0.88, IC 95% 0.75-1.02, p = 0.09). De façon intéressante, après avoir stratifié selon l'ethnie, cette association était toujours significative chez les asiatiques mais elle n'était plus significative chez les européens [129]. Une autre méta-analyse de Gupta et al. a retrouvé des résultats similaires avec une diminution significative de la mortalité par CBP chez les patients en surpoids (IMC : 25-30 kg/m<sup>2</sup>) versus un IMC normal (18.5-25.0 kg/m<sup>2</sup>) (HR 0.76, IC 95% 0.68-0.85) et chez les obèses (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) versus un IMC normal (HR 0.68, IC 95% 0.57-0.81) [130]. Watte et al. ont rapporté les résultats d'une étude brésilienne sur la survie à 3 mois chez les patients au stade IV de CBNPC en fonction de la perte de poids 6 mois avant le diagnostic. Le taux de survie était à 72% chez les patients avec la perte de poids  $\geq$  5% en 6 mois, à 61% avec la perte de poids  $\geq$  10% et à 45% avec la perte de poids  $\geq$  15% [131].

### 6.3.5 Tabagisme

Notre étude montrait que le statut fumeur actif ou ex-fumeur était associé de manière significative à la mortalité à 3 mois dans la cohorte KBP-2020 en analyse multivariée. Chez les fumeurs actifs et les ex-fumeurs dans la population des patients décédés à 3 mois, la consommation tabagique était significativement plus importante en durée et en quantité (paquet-année). Ces résultats sont conformes avec les données de la littérature [124][122].

### 6.3.6 Performance status

Le performance status est un facteur pronostic important pour le CBP. Dans notre cohorte KBP-2020, le performance status (PS  $\geq$  1) était un facteur de risque de mortalité à 3 mois. Il était également un facteur de risque de mortalité à 3 mois selon Grivaux et al. dans la cohorte KBP-2010 [124] et il était le facteur de risque de mortalité à 1 an et à 5 ans dans les cohortes KBP-2000 et KBP-2010 [117][118][121].

Selon les référentiels français Auvergne-Rhône-Alpes en oncologie thoracique (AURA) [91], Grand-Est-Bourgogne-Franche Comté-Ile de France (ONCOLOGIK) [132] et les référentiels Européens de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) [80] pour la prise en charge

des CBNPC métastatique non muté, les traitements systémiques de type de chimiothérapie et immunothérapie sont indiqués uniquement chez les patients qui présentent le PS de 0 à 2. A partir du PS  $\geq 2$ , les soins de support sont indiqués. Les résultats de notre étude confortent ces recommandations car le taux de mortalité à 3 mois du CBP tous stades confondus était de 82.9% chez les patients avec un PS à 4 au diagnostic et de 62.2% chez les patients avec un PS à 3 au diagnostic.

#### 6.3.7 Infection à SARS-Cov2 (COVID-19)

La période d'inclusion des patients dans la cohorte KBP-2020 a subi l'émergence de l'infection à SARS-CoV2 (ou COVID-19). Les premiers cas de COVID-19 ont été recensés en France fin janvier 2020. La première vague de l'épidémie COVID-19 a touché particulièrement la région Grand-Est avec une mortalité élevée chez les patients infectés par le SARS-CoV2 durant cette période. Ceci a conduit au cours de l'année 2020 à faire un amendement à l'étude KBP-2020 pour recueillir les données concernant l'existence au diagnostic ou la survenue d'une infection à SARS-CoV2 au cours de l'évolution du CBP dans la cohorte afin d'étudier son impact. Dans la cohorte KBP-2020, il y avait 3% de COVID-19 positif (271 patients) jusqu'au 3<sup>ème</sup> mois après le diagnostic de CBP et l'infection était significativement associée à la mortalité à 3 mois. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature sur l'augmentation du risque de décès chez les patients présentant un cancer et particulièrement un CBP [133][134].

#### 6.3.8 Type histologique

Le carcinome à grandes cellules (ou indifférencié ou NOS) n'était que la 4<sup>ème</sup> histologie en incidence dans la cohorte KBP-2020 mais avec un taux de mortalité à 3 mois de 38.3%. L'analyse multivariée a montré une augmentation significative de la mortalité à 3 mois du carcinome à grandes cellules (ou indifférencié ou NOS) versus l'adénocarcinome autre lépidique (OR 2.41, IC 95% 1.88-3.08,  $p < 0.001$ ). Ces résultats sont confortés par les données de la littérature, Grivaux et al. pour la cohorte KBP-2010 et Globus et al. pour la cohorte du SEER, qui retrouvent le même caractère péjoratif pour le carcinome à grandes cellules [124][126].

Dans notre étude, le carcinome sarcomatoïde était également associée à une mortalité à 3 mois plus élevée que l'adénocarcinome autre lépidique dans la cohorte KBP-2020 (OR 2.09, IC 95% 1.02-4.17,  $p = 0.04$ ). Il n'avait pas été étudié dans les cohortes antérieures car le carcinome sarcomatoïde est un type histologique rare classé dans « autres types histologiques » dans les cohortes KBP-2000 et KBP-2010.

Le carcinome neuro-endocrine à petites cellules (CBPC) est la forme la plus agressive des CBP. Le taux de survie à 5 ans de CBPC était à 3.3% dans KBP-2000 et 5.7% dans KBP-2010 alors que le taux de survie à 5 ans des CBNPC était à 11.4% dans KBP-2000 et 13.8% dans KBP-2010 [117][118]. Dans la cohorte KBP-2020, le taux de mortalité à 3 mois était à 24.8% chez les patients atteints de CBPC. De façon intéressante, en analyse multivariée, il n'y avait pas de différence significative pour la mortalité à 3 mois versus l'adénocarcinome autre lépidique (OR 0.89, IC 95% 0.73-1.08,  $p = 0.2$ ). L'étude de Grivaux et al. dans la cohorte KBP-2010 n'a pas

retrouvé de différence significative pour la mortalité à 3 mois pour le CBPC versus l'adénocarcinome. Le CBPC est très sensible à la radiothérapie et à la chimiothérapie à base de sels de platine et d'Étoposide associée ou non à l'immunothérapie ce qui prolonge la survie des patients et entraîne une mortalité plus tardive entre 1 et 2 ans. Cependant la plupart des patients atteints de CBPC font la rechute dans les six mois après la première ligne de chimiothérapie et le taux de réponse à la seconde ligne de chimiothérapie est très bas, de l'ordre de 15-30% [135][136]. Ceux-ci pourraient expliquer l'absence de différence pour la mortalité à 3 mois du CBPC versus l'adénocarcinome mais également la mortalité à 5 ans bien supérieure par rapport à l'adénocarcinome.

### 6.3.9 Stade TNM

Le taux de mortalité à 3 mois augmente avec le stade TNM. En analyse multivariée, le stade IIIC, IVA et IVB (classification TNM 8<sup>e</sup> édition) étaient significativement associés à la mortalité à 3 mois du CBP. Le taux de mortalité à 3 mois du CBP était significativement plus élevée pour le stade IIIB et IV (classification TNM 7<sup>e</sup> édition) selon Grivaux et al. [124]. Ces données étaient également retrouvées dans d'autres études [125].

Selon l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), le pronostic du CBP métastatique était également dépendant de la localisation des métastases avec la survie la plus basse pour les métastases surrenaliennes [94]. Malheureusement, nous n'avons pas pu inclure la localisation des métastases dans les analyses de notre étude.

## 6.4 Facteurs de risque modifiables et non-modifiables

Parmi les facteurs de risque associés à la mortalité à 3 mois dans la cohorte KBP-2020, les facteurs de risque non modifiables étaient l'âge, le sexe, l'IMC et la perte de poids avant le diagnostic, le performance status avant le diagnostic, le type histologique et le stade TNM. Les facteurs de risque modifiables étaient le mode de découverte, le tabagisme et l'infection à SARS-CoV2.

Il n'y a pas actuellement en France de dépistage organisé pour le CBP. Le dépistage du CBP pose plusieurs problèmes. Premièrement, 85% des CBP sont liés au tabagisme mais le seuil de tabagisme approprié pour le dépistage n'est pas clair. Tous les fumeurs ne développent pas de CBP et il existe d'autres facteurs de risque. La population cible pour le dépistage est difficile à déterminer. Deuxièmement, seule la chirurgie est le traitement curatif mais tous les patients ne sont pas opérables malgré la découverte de CBP au stade précoce en raison de l'altération de l'état général, de la fonction pulmonaire et des comorbidités associées. Troisièmement, l'intervalle entre deux examens de dépistage est difficile à définir pour les CBP car certains types histologiques sont très agressifs avec une croissance très rapide et d'autres indolents. Le temps de doublement volumique du CBPC, de l'adénocarcinome et du carcinome épidermoïde est respectivement de 50 jours, 150 jours et 300 jours [137][138]. Alors que d'autres types histologiques comme les tumeurs carcinoïdes progressent lentement avec un temps de doublement volumique de 1000 jours [139]. Quatrièmement, l'examen de dépistage choisi dans plusieurs études est le scanner thoracique sans injection avec faible dose

d'irradiation qui est un examen non invasif qui a une bonne sensibilité mais une spécificité insuffisante avec un risque de faux positif et potentiel lié à l'irradiation. Le débat sur le dépistage du CBP a été particulièrement relancé en 2011 avec les résultats de l'étude NLST. C'est une étude randomisée américaine qui a comparé deux stratégies de dépistage de CBP par scanner thoracique faible dose d'irradiation sans injection de produit de contraste (bras expérimental) et par radiographie thoracique standard (bras contrôle) sur 53 454 individus pendant trois ans. Cette étude a montré une réduction significative de 20% de la mortalité par CBP et de 6.7% de mortalité toute cause dans le bras expérimental versus bras contrôle [140]. L'étude NELSON est un essai belgo-néerlandais qui a inclus 15 789 individus randomisés en deux groupes, un groupe de dépistage par scanner thoracique de faible dose pendant 5.5 ans et un groupe contrôle. Cette étude a montré une réduction de la mortalité par CBP de 24% à 10 ans chez les hommes et une réduction de la mortalité par CBP plus importante chez les femmes de 33% à 10 ans dans le groupe dépistage par scanner thoracique de faible dose versus le groupe contrôle [141]. Jusqu'à présent, il n'y a pas d'étude de grande taille sur le dépistage de CBP réalisée en France. Ces résultats doivent entraîner un changement de paradigme et ont conduit la Haute Autorité de Santé (HAS) dans un communiqué de presse en janvier 2022 à proposer la mise en place de sites pilotes pour des expérimentations locales avant d'envisager un dépistage organisé généralisé en France [142]. Ce dépistage doit permettre un diagnostic à un stade précoce pour augmenter la proportion de patient opérable et améliorer le taux de guérison des patients présentant un CBP. Le dépistage a un impact direct sur le stade TNM au diagnostic et sur la mortalité par CBP [143].

Pour le tabagisme, malgré une durée de la consommation tabagique supérieure et un nombre de paquet-année supérieur chez les patients décédés à 3 mois versus les patients vivants à 3 mois dans KBP-2020 (42 ans versus 40 ans et 43.9 paquet-année versus 42.0 paquet-année), il n'y a pas de pertinence clinique pour les cliniciens pour estimer la mortalité à 3 mois. Il faut encourager les actions de prévention et de lutte contre le tabagisme en France et favoriser les actions vers le sevrage chez les fumeurs actifs afin de diminuer le risque de survenue d'un CBP. La réduction du tabagisme aux États-Unis a permis une réduction de la mortalité par CBP [143]. L'arrêt du tabagisme, même au diagnostic ou après le diagnostic, améliore la survie globale du CBP. Une méta-analyse de Caini et al. a montré que le sevrage tabagique au diagnostic ou après le diagnostic était associé de manière significative à l'amélioration de la survie globale chez les patients avec CBP (SRR 0.71, IC 95% 0.64-0.80) en général, chez les patients avec CBNPC (SRR 0.77, IC 95% 0.66-0.90) et CBPC (SRR 0.75, IC 95% 0.57-0.99) en particulier [144]. Seul l'arrêt complet est réellement efficace sur la réduction de la mortalité. Il faut toujours proposer au patient présentant un CBP une démarche active de sevrage tabagique.

L'infection à SARS-CoV2 est un facteur de risque de mortalité chez les patients présentant un cancer et un CBP en particulier [145][146][147]. Le risque peut être réduit par la vaccination, l'administration d'anticorps monoclonaux et le respect des gestes barrières. Cette pandémie est amenée à perdurer et la vigilance est nécessaire pour protéger nos patients. La vaccination de ces patients est indispensable et le contrôle du taux d'anticorps anti-spike pour envisager une revaccination et/ou l'administration d'anticorps monoclonaux.

## 6.5 Questionnaire

Le questionnaire a été conçu par le CS de l'étude (annexe 5). Ce questionnaire est assez exhaustif mais il est à noter qu'il y a d'autres caractéristiques qui n'ont pas été étudiés dans notre étude et qui pourraient être associées à la mortalité à 3 mois du CBP.

### **Niveau d'éducation, salaire, assurance maladie et statut socio-économique**

Il a été démontré dans plusieurs études que le mauvais niveau d'éducation, le bas salaire, l'absence de protection sociale et le statut socio-économique bas sont associés à une mortalité plus élevée du CBP aux États-Unis, en Angleterre et en Chine [122][123][148]. Cependant, l'étude de Goussault et al. réalisée en France n'a pas montré d'association significative entre les caractéristiques socio-économiques et la mortalité à 3 mois du CBP [125]. Le système de l'assurance maladie est différent d'un pays à l'autre dans le monde. En France, l'assurance maladie est financée par des cotisations sur les salaires ce qui préserve et garantit en théorie une égalité dans l'accès aux soins. Ce point va faire l'objet d'une analyse ultérieure protocolisée dans l'étude KBP-2020 avec un score de précarité (score IRIS) établi à partir du questionnaire.

### **Race et ethnique**

Selon l'étude épidémiologique des cancers aux États-Unis de l'American Cancer Society en 2019, le taux de mortalité par cancer en général et par CBP en particulier étaient différents en fonction des groupes ethniques. Le taux de mortalité par le CBP était le plus élevé chez les blancs et les noirs non hispaniques et il était le plus bas chez les hispaniques (45 versus 18.3 par 100 000 d'habitant). Le taux de mortalité par le CBP chez les patients d'origine asiatique était entre les deux (22.8 par 100 000 d'habitant) [149].

### **Comorbidités**

La présence des comorbidités est un élément de mauvais pronostic pour les cancers en général. Elles pourraient faire retarder le diagnostic de cancer et elles ont un impact sur le choix de traitement anti-cancéreux et la tolérance vis-à-vis des traitements anti-cancéreux. La présence de plusieurs comorbidités était associée à l'augmentation significative de la mortalité du CBP. Le score de Charlson Comorbidity Index (CCI) est un score créé par Charlson et ses collègues en 1987, ce score prend en compte 19 items correspondant aux différentes comorbidités médicales et il est utilisé pour étudier l'association entre les comorbidités et la mortalité d'une pathologie spécifique. Plusieurs études ont montré que plus le score de Charlson Comorbidity Index (CCI) est élevé, plus la mortalité par CBP est élevée [150][151][152]. Cependant, il n'a pas été démontré d'association significative entre une pathologie spécifique (cardio-vasculaire, pulmonaire, diabète) et une mortalité du CBP plus élevée. De façon intéressante, l'étude danoise de Christensen et al. a trouvé une association significative entre le syndrome dépressif et la mortalité à 1 an du CBP au stade I [119][153].

## Motif d'hospitalisation et durée d'hospitalisation

Il pourrait être intéressant de savoir le pourcentage de patients hospitalisés dans la cohorte KBP-2020, en particulier en réanimation parmi les patients nouvellement diagnostiqués avec un CBP, d'évaluer l'association entre la mortalité et la durée de la ventilation mécanique, la durée d'hospitalisation en réanimation et dans les services conventionnels. Une étude sera envisagée en chainant nos données de la cohorte KBP-2020 avec celles du système national des données de santé (SNDS) ou health data hub (HDH) avec un appariement probabiliste. Selon l'étude française de Roques et al., le taux de mortalité chez les patients atteints de CBP et hospitalisés en réanimation était respectivement à 43%, 54% et 73% pour la mortalité en réanimation, la mortalité à l'hôpital et la mortalité à 6 mois. Une autre étude coréenne a retrouvé les résultats similaires avec le taux de mortalité en réanimation à 47.5% chez les patients atteints de CBP [154][155].

## 6.6 Évolution de la mortalité à 3 mois du cancer bronchique primitif en vingt ans

Le taux de mortalité à 3 mois du CBP a diminué en vingt ans dans les cohortes KBP, passant de 24.7% dans la cohorte KBP-2000 à 23.4% dans la cohorte KBP-2010 à 20.3% dans la cohorte KBP-2020. Cette diminution du taux de mortalité à 3 mois est lié aux progrès diagnostiques et thérapeutiques.

En l'absence de programme de dépistage organisé pour le CBP en France, nous pouvons proposer un dépistage personnel par scanner thoracique à faible dose pour les patients à risque, en particulier les grands consommateurs de tabac. Ce dépistage personnel permet une découverte des CBP à un stade précoce qui pourraient être accessible à un traitement curatif par la chirurgie. Ces quinze dernières années ont vu l'émergence de nouvelles techniques chirurgicales avec voie d'abord mini-invasive par la vidéothoroscopie (Video-assisted thoracoscopic surgery, VATS) et la chirurgie assistée par robot (Robotic assisted thoracic surgery, RATS). Les résections infra-lobaires (segmentectomie, résections atypiques) permettent une épargne parenchymateuse avec un bénéfice fonctionnel respiratoire post-chirurgical par rapport à la lobectomie et la pneumectomie. Ces nouvelles techniques chirurgicales permettent de réduire la morbi-mortalité péri- et post-opératoire [156].

Ces dernières décennies ont vu l'arrivée d'innovations en cancérologie avec la compréhension du mécanisme de la cancérogénèse, la découverte des nouvelles addictions oncogéniques et la révolution en immuno-oncologie. Les techniques de recherche des anomalies moléculaires et du marqueur PD-L1 ont été développées. Les nouveaux traitements dont les thérapies ciblées et l'immunothérapie ont permis une augmentation significative de la survie avec moins d'effets indésirables pour le CBNPC.

Le taux de mortalité à 3 mois dans la cohorte KBP-2010 était à 23.2% selon Grivau et al. [124]. Dans notre étude, nous avons récupéré des données manquantes et réalisé des mises à jour dans les bases de données de la cohorte KBP-2010. Le taux de mortalité à 3 mois dans l'étude de Goussault et al. était à 19% qui est inférieur par rapport aux cohortes KBP [125]. Le taux de mortalité du CBP dans les cohortes KBP reflétait la population des patients atteints de CBP

dans les centres hospitaliers en France. Alors que la cohorte de Goussault et al. est une grande cohorte rétrospective de 144 087 patients atteints de CBP suivis dans les CHU et dans les centres hospitaliers, dans les hôpitaux publics et dans les hôpitaux privés.

Chez les patients décédés à 3 mois dans les cohortes KBP : la proportion des hommes a diminué et la proportion des femmes a augmenté en vingt ans. L'âge moyen a augmenté, passant de 68.2 ans à 69.8 ans. Les patients décédés à 3 mois présentaient en général un mauvais performance status et une perte de poids lors du diagnostic de CBP. Chez les fumeurs actifs et les ex-fumeurs, le nombre moyen de paquet-année a diminué (passant de 47 paquet-année à 43.9 paquet-année) mais la durée moyenne de la consommation tabagique a augmenté (passant de 39.2 ans à 41.2 ans).

Pour analyser l'évolution des types histologiques de CBP des trois cohortes KBP, nous avons reclassé en fonction de la classification de l'OMS en 2004 avec les types histologiques prédominants (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, CBPC, carcinome à grandes cellules, carcinome bronchiolo-alvéolaire, autres types histologiques rares et carcinome composite). Il y avait peu de changement pour les grands groupes histologiques entre les classifications de l'OMS. Les changements concernaient surtout les termes histologiques : l'ancien terme « carcinome à grandes cellules » devenait « le carcinome à grandes cellules ou indifférencié ou Not Otherwise Specified (NOS) », l'ancien terme « carcinome bronchiolo-alvéolaire » devenait « l'adénocarcinome lépidique ». « Le carcinome sarcomatoïde », « le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules » et « la tumeur carcinoïde » dans la cohorte KBP-2020 ont été reclassés dans « autres types histologiques » pour simplifier les analyses. L'évolution des types histologiques chez les patients décédés à 3 mois a suivi l'évolution de l'épidémiologie histologique dans les cohortes KBP. La proportion d'adénocarcinome a augmenté en vingt ans alors que la proportion des autres types histologiques (carcinome épidermoïde, carcinome à grande cellules, CBPC) a diminué en vingt ans chez les patients décédés à 3 mois.

Pour simplifier les analyses selon le stade de CBP des trois cohortes KBP, nous avons reclassés le stade en fonction du stade localisé, localement avancé et métastatique car chaque cohorte KBP a utilisé une classification TNM différente. Chez les patients décédés à 3 mois, la proportion des CBP au stade localisé et au stade localement avancé a diminué alors que la proportion des CBP au stade métastatique a augmenté en vingt ans. Deux explications possibles pour cette évolution, soit il y avait plus de CBP au stade métastatique dans la cohorte KBP-2020 versus KBP-2000, soit il y avait une meilleure prise en charge des patients au stade localisé et localement avancé dans la cohorte KBP-2020 versus KBP-2000.

## 6.7 Points forts et limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs points forts. Premièrement, c'est une étude de cohorte de grande taille qui représente 15-20% de la population des patients atteints de CBP en France réalisée avec trois étapes de point à 10 ans d'intervalle selon la même méthodologie et avec la même typologie de centre investigateur. Deuxièmement, le suivi des patients a été réalisé de manière prospective. Troisièmement, il n'y avait peu de perdus de vue et de données manquantes pour le statut vital à 3 mois dans les cohortes KBP. Les perdus de vue étaient

respectivement de 175 patients (3.1%), 60 patients (0.9%) et 172 patients (1.9%) dans la cohorte KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020. Quatrièmement, notre étude permet de suivre l'évolution des caractéristiques des populations des patients décédés à 3 mois en vingt ans en France avec un effet baromètre unique en France et dans le monde.

Les limites de notre étude sont l'inclusion exclusive des patients dans les centres hospitaliers généraux ou apparentés en France. Les résultats de notre étude ne peuvent pas être généralisés pour les patients avec CBP suivis en CHU et pour la population totale des patients avec CBP en France. Chaque cohorte KBP suivait une classification anatomo-pathologique du CBP et une classification TNM différentes. Pour réaliser l'analyse comparative des populations des patients à 3 mois dans trois cohortes KBP, nous avons dû reclasser le type histologique en fonction des grandes classes histologiques les plus fréquentes et le stade du cancer en fonction du stade localisé/ localement avancé/ métastatique et non en fonction de la classification TNM précise. Nous n'avons pas pu analyser dans notre étude le lien entre la mortalité à 3 mois et le statut socio-économique, les comorbidités, le motif d'hospitalisation et la location des métastases. Dans notre étude, le décès à 3 mois était toute cause confondue, la cause de décès n'a pas été précisée et pourrait être liée au CBP, aux comorbidités associées ou d'autre cause. Dans la cohorte KBP-2020, les données manquantes concernaient surtout la perte de poids, la durée du tabagisme et le nombre paquet-année. Les analyses en régression logistique multivariée ont porté sur 7617 patients des 8827 patients dont le statut vital à 3 mois est connu, donc 13.7 % de données manquantes ce qui pourraient entraîner des biais de confusion.



## 7 CONCLUSION

Le taux de mortalité à 3 mois du cancer bronchique primitif était à 20.3% dans KBP-2020. Le taux de mortalité à 3 mois a significativement diminué ces vingt dernières années, surtout entre 2010 et 2020, probablement grâce aux progrès diagnostiques avec la recherche d'anomalies moléculaires et du statut PD-L1 réalisées en routine et les progrès thérapeutiques réalisés entre 2010 et 2020 avec le développement des thérapies ciblées et l'arrivée de l'immunothérapie dans les stades métastatiques, l'amélioration des stratégies thérapeutiques dans les stades localisés ou localement avancés.

VU  
Strasbourg, le  
Le président du jury de thèse

Professeur Céline MASCAUX

**Professeur Céline MASCAUX**  
P.U.P.H  
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG  
Nouvel Hôpital Civil  
Service de Pneumologie  
67091 STRASBOURG Cedex  
Tél. : 03 69 55 06 44 - Fax : 03 69 55 18 74  
Email : celine.mascaux@chru-strasbourg.fr - N° RPPS : 10100707305



VU et approuvé  
Strasbourg, le **04 JUL. 2022**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



## 8 ANNEXES

Annexe 1 : Classification anatomo-pathologique des tumeurs thoraciques selon l'OMS en 1999. Tableau adapté selon Brambilla et al, 1999 [81].

- 
- 1, TUMEURS ÉPITHÉLIALES
    - 1.1, BÉNIGNES
      - 1.1.1, Papillome
        - 1.1.1.1, Papillome épidermoïde
          - Exophytique
          - Inversé
        - 1.1.1.2, Papillome glandulaire
        - 1.1.1.3, Papillome épidermoïde et glandulaire mixte
      - 1.1.2, Adénome
        - 1.1.2.1, Adénome alvéolaire
        - 1.1.2.2, Adénome papillaire
        - 1.1.2.3, Adénome de type glande salivaire
          - Adénome mucineux
          - Adénome pléomorphique
          - Autres
        - 1.1.2.4, Cystadénome mucineux
        - 1.1.2.5, Autres
    - 1.2, Lésions pré-invasives
      - 1.2.1, Dysplasie épidermoïde/ Carcinome in situ
      - 1.2.2, Hyperplasie adénomateux atypique
      - 1.2.3, Hyperplasie neuro-endocrine pulmonaire diffuse idiopathique
  - 1.3, MALIGNES
    - 1.3.1, Carcinome épidermoïde
      - Variants
        - 1.3.1.1, Papillaire
        - 1.3.1.2, Cellules claires
        - 1.3.1.3, Petites cellules
        - 1.3.1.4, Basaloïde
      - 1.3.2, Carcinome à petites cellules
        - Variants
          - 1.3.2.1, Carcinome à petites cellules combiné
        - 1.3.3, Adénocarcinome
          - 1.3.3.1, Acinaire
          - 1.3.3.2, Papillaire
          - 1.3.3.3, Carcinome bronchiolo-alvéolaire
            - 1.3.3.3.1, Non-mucineux
            - 1.3.3.3.2, Mucineux
            - 1.3.3.3.3, Mucineux et non-mucineux mixte ou cellule intermédiaire
          - 1.3.3.4, Adénocarcinome solide avec mucine
          - 1.3.3.5, Adénocarcinome avec sous-types mixtes
-

Annexe 1 (suite) : Classification anatomo-pathologique des tumeurs thoraciques selon l'OMS en 1999. Tableau adapté selon Brambilla et al, 1999 [81].

---

1.3.3.6, Variants

1.3.3.3.1, Adénocarcinome fœtal bien différencié

1.3.3.6.2, Adénocarcinome mucineux colloïde

1.3.3.6.3, Cystadénocarcinome mucineux

1.3.3.6.4, Adénocarcinome à cellules claires

1.3.4, Carcinome à grandes cellules

Variants

1.3.4.1, Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules

1.3.4.1.1, Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules combiné

1.3.4.2, Carcinome basaloïde

1.3.4.3, Carcinome lymphoépithéliome-like

1.3.4.4, Carcinome à cellules claires

1.3.4.5, Carcinome à grandes cellules avec phénotype rhabdoïde

1.3.5, Carcinome adénoquameux

1.3.6, Carcinome avec pléomorphe, sarcomatoïde ou éléments sarcomateux

1.3.6.1, Carcinome à cellules fusiformes et/ ou géantes

1.3.6.1.1, Carcinome pléomorphe

1.3.6.1.2, Carcinome à cellules fusiformes

1.3.6.1.3, Carcinome à cellules géantes

1.3.6.2, Carcinosarcome

1.3.6.3, Blastome pulmonaire

1.3.6.4, Autres

1.3.7, Tumeur carcinoïde

1.3.7.1, Tumeur carcinoïde typique

1.3.7.2, Tumeur carcinoïde atypique

1.3.8, Carcinome de type glande salivaire

1.3.8.1, Carcinome muco-épidermoïde

1.3.8.2, Carcinome cystique adénoïde

1.3.8.3, Autres

1.3.9, Carcinome inclassable

2, TUMEURS DE TISSUE MOU

2.1, Tumeur fibreuse localisée

2.2, Hémangio-endothéliome épithéloïde

2.3, Blastome pleuro-pulmonaire

2.4, Chondrome

2.5, Pseudo-tumeur fibreuse calcifiée pleurale

2.6, Tumeur myofibroblastique péribronchique congénitale

2.7, Lymphangiomatose pulmonaire diffuse

2.8, Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes

2.9, Autres

---

Annexe 1 (suite) : Classification anatomo-pathologique des tumeurs thoraciques selon l'OMS en 1999. Tableau adapté selon Brambilla et al, 1999 [81].

---

3, TUMEURS MÉSOthÉLIALES

3.1, Bénignes

3.1.1, Tumeur adénomatoïde

3.2, Maligne

3.2.1, Mésothéliome épithéloïde

3.2.2, Mésothéliome sarcomatoïde

3.2.2.1, Mésothéliome desmoplastique

3.2.3, Mésothéliome biphasique

3.2.4, Autres

4, TUMEURS DIVERSES

4.1, Hamartome

4.2, Hémangiome sclérorant

4.3, Tumeur à cellules claires

4.4, Tumeurs des cellules germinales

4.4.1, Tératome mature ou immature

4.4.2, Tumeur des cellules germinales maligne

4.5, Thymome

4.6, Mélanome

4.7, Autres

---

5, MALADIE LYMPHOPROLIFÉRATIVE

5.1, Pneumonie interstitielle lymphoïde

5.2, Hyperplasie lymphoïde nodulaire

5.3, Lymphome à cellules B de bas grade de la zone marginale de tissu lymphoïde associé aux muqueux

5.4, Granulomatose lymphomatoïde

---

6, TUMEURS SECONDAIRES

---

7, TUMEURS INCLASSABLES

---

8, LÉSIONS TUMEUR-LIKE

8.1, Tumorlet

8.2, Nodule méningothéloïde multiple

8.3, Pseudo-tumeur inflammatoire (tumeur myofibroblastique inflammatoire)

8.4, Pneumonie organisée

8.5, Tumeur amyloïde

8.6, Granulome hyalinisant

8.7, Lymphangioléiomyomatose

8.8, Hyperplasie pneumocytaire micronodulaire multifocale

8.9, Endométriose

8.10, Polype inflammatoire bronchique

8.11, Autres

---

Annexe 2 : Classification anatomo-pathologique des tumeurs thoraciques épithéliales malignes selon l'OMS en 2004. Tableau adapté selon Beasley et al, 2004 [82].

Carcinome épidermoïde	8070/3*
Variants	
Papillaire	8052/3
Cellules claires	8084/3
Petites cellules	8073/3
Basaloïde	8083/3
Carcinome à petites cellules	8041/3
Variant	
Carcinome à petites cellules combiné	8045/3
Adénocarcinome	8140/3
Adénocarcinome, sous-type mixte	8255/3
Adénocarcinome acinaire	8550/3
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Carcinome bronchiolo-alvéolaire	8250/3
Non mucineux	8252/3
Mucineux	8253/3
Non mucineux et mucineux mixte ou indéterminé	8254/3
Adénocarcinome solide avec production de mucine	8230/3
Variants	
Adénocarcinome fœtal	8333/3
Carcinome mucineux colloïde	8480/3
Cystadénocarcinome mucineux	8470/3
Adénocarcinome en anneau de chevalière	8490/3
Adénocarcinome à cellules claires	8310/3
Carcinome à grandes cellules	8012/3
Variants	
Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules combiné	8013/3
Carcinome basaloïde	8123/3
Carcinome lymphoépithéliome-like	8082/3
Carcinome à cellules claires	8310/3
Carcinome à grandes cellules avec phénotype rhabdoïde	8014/3
Carcinome adénoquameux	8560/3
Carcinome sarcomatoïde	8033/3
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinosarcome	8980/3
Blastome pulmonaire	8972/3
Tumeur carcinoïde	8240/3
Carcinoïde typique	8240/3
Carcinoïde atypique	8249/3
Tumeurs de type glandes salivaires	
Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélio-myoépithélial	8562/3
* Code morphologique ICDO (International Classification of Diseases for Oncology)	

Annexe 3 : Classification TNM de 6<sup>e</sup> édition du cancer du poumon. Tableau adapté selon Mountain, 1997 [89].

<b>T (tumeur primitive)</b>	
<b>Tx</b>	Tumeur primitive non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaire mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques
<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumeur ≤ <b>3cm</b> dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon et 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)
<b>T2</b>	Tumeur avec un quelconque des éléments suivants >3cm dans ses plus grandes dimensions Envahissement d'une bronche souche, ≥ 2 cm de distance par rapport à la carène Envahissement de la plèvre viscérale Associée à une atélectasie ou une pneumonie obstructive qui s'étend à la région hilare sans envahissement le poumon entier
<b>T3</b>	Tumeur avec n'importe quelle taille avec envahissement direct d'une des structures suivantes : la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), le diaphragme, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal ; ou tumeur endobronchique dans la bronche souche < 2cm de distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène ; ou associée à une atélectasie ou une pneumonie obstructive du poumon entier
<b>T4</b>	Tumeur de n'importe quelle taille envahie une des structures suivantes : le médiastin, le cœur, les grands vaisseaux, la trachée, l'œsophage, le corps vertébral, la carène ; ou tumeur avec la pleurésie maligne ou péricardite maligne ; ou l'existence d'un ou des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon
<b>N (adénopathies)</b>	
<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu
<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ ou hilaires homolatérales incluant une extension directe
<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales
<b>M (métastases à distance)</b>	
<b>Mx</b>	Métastase à distance inconnue
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Existence des métastases à distance

Annexe 4 : Classification TNM de 7<sup>e</sup> édition du cancer du poumon. Tableau adapté selon Goldstraw et al, 2007 [90].

<b>T (tumeur primitive)</b>	
<b>Tx</b>	Tumeur primitive non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaire mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques
<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumeur ≤ <b>3cm</b> dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon et 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)
<b>T1a</b>	Tumeur ≤ 2cm dans ses plus grandes dimensions
<b>T1b</b>	Tumeur > 2cm mais ≤ 3cm dans ses plus grandes dimensions
<b>T2</b>	Tumeur > <b>3cm</b> mais ≤ <b>7cm</b> ou avec un quelconque des éléments suivants (tumeurs T2 avec ces éléments sont classées T2a si ≤ 5cm) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Envahissement d'une bronche souche, ≥ 2 cm de distance par rapport à la carène</li> <li>- Envahissement de la plèvre viscérale</li> <li>- Associée à une atélectasie ou une pneumonie obstructive qui s'étend à la région hilare sans envahissement le poumon entier</li> </ul>
<b>T2a</b>	Tumeur > 3cm mais ≤ 5cm dans ses plus grandes dimensions
<b>T2b</b>	Tumeur > 5cm mais ≤ 7cm dans ses plus grandes dimensions
<b>T3</b>	Tumeur > <b>7 cm</b> ou tumeur envahie une des structures suivantes : la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal ; ou tumeur endobronchique dans la bronche souche < 2cm de distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène ; ou associée à une atélectasie ou une pneumonie obstructive du poumon entier ou séparée du nodule tumoral dans le même lobe
<b>T4</b>	Tumeur de n'importe quelle taille envahie une des structures suivantes : le médiastin, le cœur, les grands vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène ; l'existence d'un ou des nodules tumoraux séparé dans deux lobes différents du même poumon
<b>N (adénopathies)</b>	
<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu
<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ ou hilaires homolatérales incluant une extension directe
<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales
<b>M (métastases à distance)</b>	
<b>Mx</b>	Métastase à distance inconnue
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Existence des métastases à distance
<b>M1a</b>	Nodule(s) tumoral(aux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
<b>M1b</b>	Métastase à distance

## Annexe 5 : Questionnaire e-CRF, KBP-2020

INFORMATION SUR LE PATIENT	
Taille	__ cm
Poids actuel	__ kg
Poids habituel	__ kg
Pourcentage de perte de poids	__ %
TABAGISME	
Le patient fume t-il ou a t-il déjà fumé ? (plus de 100 cigarettes au cours de sa vie)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, fume t-il ou a t-il déjà fumé du tabac ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, nombre de cigarettes par jour	__
Date de début	__
Arrêt de tabac	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, date de fin	__
Nombre d'année de tabagisme	
Nombre de paquets/année	__ paquets/année (Calcul automatique du nombre de paquets/année : __ paquets/année)
Si oui, fume t-il ou a t-il déjà fumé du cannabis ? (plus de 20 joints au cours de sa vie)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Nombre de joints	__ /jour OU __ /semaine OU __ /mois
Date de début	__
Arrêt du cannabis	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, date de fin	__ / __
Nombre de joints/an	__ joints/an
Si oui, fume t-il ou a t-il déjà fumé autre chose ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, merci de préciser	_____
RECRUTEMENT PAR LE PNEUMOLOGUE	
Date du premier contact avec le service de pneumologie ou d'oncologie en centre hospitalier (consultation, endoscopie bronchique, hospitalisation) ?	__ / __ / __
Mode de découverte du CBP ?	<input type="checkbox"/> Symptomatique <input type="checkbox"/> Fortuite <input type="checkbox"/> Dépistage individuel opportuniste
Dépistage (au cours d'un examen réalisé à la demande du patient ou d'un médecin en raison des facteurs de risque), fortuite (au cours d'un examen pour une autre pathologie symptomatique ou suivi d'une autre maladie asymptomatique).	
PERFORMANCE STATUS AU DIAGNOSTIC	
Performance status au diagnostic	<input type="checkbox"/> Activité normale (PS=0) <input type="checkbox"/> Activité physique intense réduite (PS=1) <input type="checkbox"/> Actif > 50% des heures d'éveil (PS=2) <input type="checkbox"/> Assis/alité > 50% des heures d'éveil (PS=3) <input type="checkbox"/> Incapacité totale (PS=4)
DIAGNOSTIC	
Date du prélèvement ayant permis le diagnostic histologique ou cytologique	__ / __ / __
Classification anatomopathologique	
Adénocarcinome autre que lépidique	<input type="checkbox"/>
Adénocarcinome lépidique	<input type="checkbox"/>
Carcinome à grandes cellules ou indéfini, Not Otherwise Specified (NOS)	<input type="checkbox"/>
Carcinome épidermoïde	<input type="checkbox"/>
Carcinome sarcomatoïde	<input type="checkbox"/>
Cancer neuro-endocrine à petites cellules	<input type="checkbox"/>
Cancer neuro-endocrine à grandes cellules	<input type="checkbox"/>
Carcinoïde	<input type="checkbox"/>
Si carcinoïde, préciser	<input type="checkbox"/> Typique <input type="checkbox"/> Atypique
Composite	<input type="checkbox"/>
Epidermoïde	<input type="checkbox"/>
Adénocarcinome	<input type="checkbox"/>
Petites cellules	<input type="checkbox"/>
Grandes cellules	<input type="checkbox"/>
Autre	<input type="checkbox"/>
2ème cancer pulmonaire synchrone	<input type="checkbox"/>
Adénocarcinome autre que lépidique	<input type="checkbox"/>
Adénocarcinome lépidique	<input type="checkbox"/>
Carcinome à grandes cellules ou indéfini, Not Otherwise Specified (NOS)	<input type="checkbox"/>
Carcinome épidermoïde	<input type="checkbox"/>
Carcinome sarcomatoïde	<input type="checkbox"/>
Cancer neuro-endocrine à petites cellules	<input type="checkbox"/>



Annexe 5 (suite) : Questionnaire e-CRF, KBP-2020

Cancer neuro-endocrine à grandes cellules	<input type="checkbox"/>							
Carcinoïde	<input type="checkbox"/>							
Si carcinoïde, préciser	<input type="checkbox"/> Typique <input type="checkbox"/> Atypique							
Composite	<input type="checkbox"/>							
Epidermoïde	<input type="checkbox"/>							
Adénocarcinome	<input type="checkbox"/>							
Petites cellules	<input type="checkbox"/>							
Grandes cellules	<input type="checkbox"/>							
Autre	_____							
Autre, préciser	_____							
Autre, préciser	_____							
Recherche d'anomalie moléculaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non							
Recherche d'anomalie moléculaire	<input type="checkbox"/> Histologie <input type="checkbox"/> Insuffisance de matériel <input type="checkbox"/> Stade localisé <input type="checkbox"/> Autre							
SI NON, pourquoi ?	_____							
Si autre, préciser	_____							
<b>Précisez toutes les anomalies moléculaires recherchées</b>								
ALK	<input type="checkbox"/> Non recherché <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
Si oui,	<table border="1"> <tr> <td>1: Réarrangement 2: Résistance G1202R 4: Autres</td> <td>1: Réarrangement 2: Résistance G1202R 4: Autres</td> <td>1: Réarrangement 2: Résistance G1202R 4: Autres</td> <td>1: Réarrangement 2: Résistance G1202R 4: Autres</td> <td>Autres, précisez _____</td> </tr> </table>	1: Réarrangement 2: Résistance G1202R 4: Autres	1: Réarrangement 2: Résistance G1202R 4: Autres	1: Réarrangement 2: Résistance G1202R 4: Autres	1: Réarrangement 2: Résistance G1202R 4: Autres	Autres, précisez _____		
1: Réarrangement 2: Résistance G1202R 4: Autres	1: Réarrangement 2: Résistance G1202R 4: Autres	1: Réarrangement 2: Résistance G1202R 4: Autres	1: Réarrangement 2: Résistance G1202R 4: Autres	Autres, précisez _____				
BRAF	<input type="checkbox"/> Non recherché <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
Si oui,	<table border="1"> <tr> <td>1: V600E 2: Non V600E</td> <td>1: V600E 2: Non V600E</td> </tr> </table>	1: V600E 2: Non V600E	1: V600E 2: Non V600E					
1: V600E 2: Non V600E	1: V600E 2: Non V600E							
CMET	<input type="checkbox"/> Non recherché <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
Si oui,	<table border="1"> <tr> <td>1: Mutation exon 14 2: Amplification 3: Surexpression</td> <td>1: Mutation exon 14 2: Amplification 3: Surexpression</td> <td>1: Mutation exon 14 2: Amplification 3: Surexpression</td> </tr> </table>	1: Mutation exon 14 2: Amplification 3: Surexpression	1: Mutation exon 14 2: Amplification 3: Surexpression	1: Mutation exon 14 2: Amplification 3: Surexpression				
1: Mutation exon 14 2: Amplification 3: Surexpression	1: Mutation exon 14 2: Amplification 3: Surexpression	1: Mutation exon 14 2: Amplification 3: Surexpression						
DDL3	<input type="checkbox"/> Non recherché <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
EGFR	<input type="checkbox"/> Non recherché <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
Si oui,	<table border="1"> <tr> <td>1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres</td> <td>1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres</td> <td>1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres</td> <td>1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres</td> <td>1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres</td> <td>1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres</td> <td>Autres, précisez _____</td> </tr> </table>	1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres	1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres	1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres	1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres	1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres	1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres	Autres, précisez _____
1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres	1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres	1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres	1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres	1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres	1: Exon 18 2: Exon 19 (déletion) 3: Exon 20 4: Exon 21 (L858R) 5: T790 M 6: Autres	Autres, précisez _____		
HER2	<input type="checkbox"/> Non recherché <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
KRAS	<input type="checkbox"/> Non recherché <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
Si oui,	<table border="1"> <tr> <td>1: G12C 2: Autres</td> <td>1: G12C 2: Autres</td> <td>Autres, précisez _____</td> </tr> </table>	1: G12C 2: Autres	1: G12C 2: Autres	Autres, précisez _____				
1: G12C 2: Autres	1: G12C 2: Autres	Autres, précisez _____						
NTRK1	<input type="checkbox"/> Non recherché <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
NRG1	<input type="checkbox"/> Non recherché <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
RET	<input type="checkbox"/> Non recherché <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
ROS1	<input type="checkbox"/> Non recherché <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
Si oui,	<table border="1"> <tr> <td>1: Résistance G2032R 2: Autres</td> <td>1: Résistance G2032R 2: Autres</td> <td>Autres, précisez _____</td> </tr> </table>	1: Résistance G2032R 2: Autres	1: Résistance G2032R 2: Autres	Autres, précisez _____				
1: Résistance G2032R 2: Autres	1: Résistance G2032R 2: Autres	Autres, précisez _____						
STK11	<input type="checkbox"/> Non recherché <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui							
Autres, précisez	_____							
<b>MODALITES DIAGNOSTIQUES de l'anomalie moléculaire ?</b>								
Biopsies tissulaires	<input type="checkbox"/>							
Biopsie liquide : sang	<input type="checkbox"/>							
Biopsie liquide : liquide pleural	<input type="checkbox"/>							
Biopsie liquide : autre	<input type="checkbox"/>							

Annexe 5 (suite) : Questionnaire e-CRF, KBP-2020

Pourcentage de cellules tumorales exprimant PDL1 ? 
 0%  
 Inf à 1%  
 1% - 50%  
 Sup à 50% - 100%
  
 Non réalisable  Non fait

Charge mutationnelle (TMB) réalisée ?  Oui  Non

Si oui,  Elevée  Intermédiaire  Basse

Présence de métastases  Oui  Non

Si présence de métastases, préciser  1  2 à 5 inclus  Plus de 5

Site(s) des métastases :

Poumon

Cerveau

Foie

Os

Surrénale

Autre

Précisez \_\_\_\_\_

Stade au diagnostic

	T 1: Tx			Stade de la tumeur 1: Carcinome occulte
	2: T0			2: Stade 0
	3: T1s			3: Stade IA-1
	4: T1a(mi)	N 1: Nx		4: Stade IA-2
	5: T1a	2: N0	M 1: M0	5: Stade IA-3
cTNM	6: T1b	3: N1	2: M1a	6: Stade IB
	7: T1c	4: N2	3: M1b	7: Stade IIA
	8: T2a	5: N3	4: M1c	8: Stade IIB
	9: T2b			9: Stade IIIA
	10: T3			10: Stade IIIB
	11: T4			11: Stade IIIC
				12: Stade IV-A
				13: Stade IV-B

COVID  Oui  Non

Diagnostic via :

RT PCR

Date de la RT PCR   /  /  

Scanner

Date du scanner   /  /  

Sérologie

Date de la sérologie   /  /  

Test rapide

Date du test rapide   /  /  

Hospitalisation pour la COVID-19  Oui  Non

Si oui,  Service de réanimation  Secteur conventionnel

Annexe 6: Performance status. Selon Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), 1982 [157].

0	Activité normale
1	Activité restreinte : autonome et capable de travaux légers durant la journée
2	Activité réduite de 50% : autonome mais incapable de soutenir un travail
3	Confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps : autonomie réduite
4	Confiné au lit en permanence, totalement dépendant

## 9 BIBLIOGRAPHIE

- [1] « Le ou les cancers ? - Qu'est-ce qu'un cancer ? » <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers> (consulté le 16 mars 2022).
- [2] S. Fernandes, « Pourquoi cancer = crabe ? », *Bien-Être & sante Magazine*, 6 mars 2016. <https://www.bienetre-et-sante.fr/pourquoi-cancer-crabe/> (consulté le 6 juillet 2022).
- [3] H. Sung *et al.*, « Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries », *CA A Cancer J Clin*, vol. 71, n° 3, p. 209-249, mai 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [4] « Cancer du poumon : points-clés - Cancer du poumon ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles> (consulté le 16 mars 2022).
- [5] « A propos du CIRC – IARC ». <https://www.iarc.who.int/fr/a-propos-du-circ/> (consulté le 6 juillet 2022).
- [6] « Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–132 – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans ». <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/> (consulté le 6 juillet 2022).
- [7] « Tabac et effets sur la santé • Cancer Environnement », *Cancer Environnement*. <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/tabac/> (consulté le 6 juillet 2022).
- [8] A.-M. Ruppert et T. Urban, « Le sevrage tabagique dans le cancer bronchique : les méthodes et les résultats ; place de la e-cigarette », *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, vol. 12, n° 2, p. 2S14-2S21, oct. 2020, doi: 10.1016/S1877-1203(20)30079-3.
- [9] « 7ème édition du Référentiel du Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP) pour la préparation des ECN – CEP ». <http://cep.splf.fr/edition-2021-du-referentiel-du-college-des-enseignants-de-pneumologie-cep-pour-la-preparation-des-ecn-7eme-edition/> (consulté le 20 mars 2022).
- [10] R. Peto, « Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies », *BMJ*, vol. 321, n° 7257, p. 323-329, août 2000, doi: 10.1136/bmj.321.7257.323.
- [11] K. Pirie, R. Peto, G. K. Reeves, J. Green, et V. Beral, « The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK », *The Lancet*, vol. 381, n° 9861, p. 133-141, janv. 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61720-6.
- [12] R. Doll et R. Peto, « Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. », *Journal of Epidemiology & Community Health*, vol. 32, n° 4, p. 303-313, déc. 1978, doi: 10.1136/jech.32.4.303.
- [13] S. Gandini *et al.*, « Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis », *Int. J. Cancer*, vol. 122, n° 1, p. 155-164, janv. 2008, doi: 10.1002/ijc.23033.
- [14] C. Hill, « Le point sur l'épidémie de cancer du poumon dû au tabagisme », p. 4.
- [15] E. Giroux Leprieur, A. Vergnenègre, et J. Trédaniel, « Épidémiologie des cancers du poumon en France : les tendances actuelles », *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, vol. 12, n° 2, p. 2S6-2S13, oct. 2020, doi: 10.1016/S1877-1203(20)30078-1.
- [16] United States Surgeon General, « The Health Consequences of Smoking -- 50 Years of progress: A Report of the Surgeon General: (510072014-001) ». American Psychological Association, 2014. doi: 10.1037/e510072014-001.
- [17] M. Oberg, M. S. Jaakkola, A. Woodward, A. Peruga, et A. Prüss-Ustün, « Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries », *Lancet*, vol. 377, n° 9760, p. 139-146, janv. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61388-8.

- [18] J. Trédaniel, P. Boffetta, R. Saracci, et A. Hirsch, « Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer: the epidemiological evidence », *Eur Respir J*, vol. 7, n° 10, p. 1877-1888, oct. 1994, doi: 10.1183/09031936.94.07101877.
- [19] A. K. Hackshaw, M. R. Law, et N. J. Wald, « The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke », *BMJ*, vol. 315, n° 7114, p. 980-988, oct. 1997, doi: 10.1136/bmj.315.7114.980.
- [20] « Radon et santé ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/radon-and-health> (consulté le 7 juillet 2022).
- [21] R. Ajrouche *et al.*, « Quantitative health impact of indoor radon in France », *Radiat Environ Biophys*, vol. 57, n° 3, p. 205-214, août 2018, doi: 10.1007/s00411-018-0741-x.
- [22] Y. Zhao, S. Wang, K. Aunan, H. Martin Seip, et J. Hao, « Air pollution and lung cancer risks in China—a meta-analysis », *Science of The Total Environment*, vol. 366, n° 2-3, p. 500-513, août 2006, doi: 10.1016/j.scitotenv.2005.10.010.
- [23] Y. Huang *et al.*, « Air Pollution, Genetic Factors, and the Risk of Lung Cancer: A Prospective Study in the UK Biobank », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 204, n° 7, p. 817-825, oct. 2021, doi: 10.1164/rccm.202011-4063OC.
- [24] G. B. Hamra *et al.*, « Outdoor Particulate Matter Exposure and Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Environ Health Perspect*, juin 2014, doi: 10.1289/ehp.1408092.
- [25] C. A. Pope III, « Lung Cancer, Cardiopulmonary Mortality, and Long-term Exposure to Fine Particulate Air Pollution », *JAMA*, vol. 287, n° 9, p. 1132, mars 2002, doi: 10.1001/jama.287.9.1132.
- [26] « Vol. 126 : Cancérogénicité de la consommation d’opium • Cancer Environnement », *Cancer Environnement*. <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/monographies-vol-126-cancerogenicite-consommation-opium/> (consulté le 7 juillet 2022).
- [27] A. Naghibzadeh-Tahami *et al.*, « Is opium use associated with an increased risk of lung cancer? A case-control study », *BMC Cancer*, vol. 20, n° 1, p. 807, déc. 2020, doi: 10.1186/s12885-020-07296-0.
- [28] « Amiante. Effets sur la santé - Risques - INRS ». <https://www.inrs.fr/risques/amiante/effets-sante.html> (consulté le 20 mars 2022).
- [29] S. B. Markowitz, S. M. Levin, A. Miller, et A. Morabia, « Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 188, n° 1, p. 90-96, juill. 2013, doi: 10.1164/rccm.201302-0257OC.
- [30] A. C. Olsson *et al.*, « Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 183, n° 7, p. 941-948, avr. 2011, doi: 10.1164/rccm.201006-0940OC.
- [31] « Radioactivité et effets sur la santé • Cancer Environnement », *Cancer Environnement*. <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/radioactivite-rayonnements-ionisants/> (consulté le 7 juillet 2022).
- [32] M. Underner, T. Urban, J. Perriot, I. de Chazeron, et J.-C. Meurice, « Cannabis et cancer bronchique », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 31, n° 6, p. 488-498, juin 2014, doi: 10.1016/j.rmr.2013.12.002.
- [33] T. Urban et J. Hureauux, « Cannabis et poumon. Ce que l’on sait et tout ce que l’on ne sait pas », *Revue de Pneumologie Clinique*, vol. 73, n° 6, p. 283-289, déc. 2017, doi: 10.1016/j.pneumo.2017.08.013.
- [34] M. Ghasemiesfe, B. Barrow, S. Leonard, S. Keyhani, et D. Korenstein, « Association Between Marijuana Use and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis », *JAMA Netw Open*, vol. 2, n° 11, p. e1916318, nov. 2019, doi:

10.1001/jamanetworkopen.2019.16318.

- [35] « Cigarette électronique • Cancer Environnement », *Cancer Environnement*. <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/cigarette-electronique-ou-vapoteuse/> (consulté le 7 juillet 2022).
- [36] R. Andler, « BAISSE DE LA PRÉVALENCE DU TABAGISME QUOTIDIEN PARMIS LES ADULTES : RÉSULTATS DU BAROMÈTRE DE SANTÉ PUBLIQUE FRANCE 2018 / REDUCTION OF DAILY SMOKING RATE AMONG ADULTS: RESULTS FROM THE 2018 SANTÉ PUBLIQUE FRANCE HEALTH BAROMETER », p. 7, 2019.
- [37] C. Pisinger et M. Døssing, « A systematic review of health effects of electronic cigarettes », *Preventive Medicine*, vol. 69, p. 248-260, déc. 2014, doi: 10.1016/j.ypmed.2014.10.009.
- [38] M. Tang *et al.*, « Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice », *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 116, n° 43, p. 21727-21731, oct. 2019, doi: 10.1073/pnas.1911321116.
- [39] G. Klein, « Foulds' Dangerous Idea Revisited: The Multistep Development of Tumors 40 Years Later », in *Advances in Cancer Research*, vol. 72, Elsevier, 1997, p. 1-23. doi: 10.1016/S0065-230X(08)60698-3.
- [40] P. A. R. Doll, « THE AGE DISTRIBUTION OF CANCER AND A MULTI-STAGE THEORY OF CARCINOGENESIS. », p. 12.
- [41] B. Vogelstein *et al.*, « Genetic Alterations during Colorectal-Tumor Development », *N Engl J Med*, vol. 319, n° 9, p. 525-532, sept. 1988, doi: 10.1056/NEJM198809013190901.
- [42] B. W. Stewart, P. Kleihues, et International Agency for Research on Cancer, Éd., *World cancer report*. Lyon: IARC Press, 2003.
- [43] M. Tubiana, « Généralités sur la cancérogenèse », *Comptes Rendus Biologies*, vol. 331, n° 2, p. 114-125, févr. 2008, doi: 10.1016/j.crv.2007.03.003.
- [44] D. Hanahan et R. A. Weinberg, « The Hallmarks of Cancer », *Cell*, vol. 100, n° 1, p. 57-70, janv. 2000, doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
- [45] D. Hanahan et R. A. Weinberg, « Hallmarks of Cancer: The Next Generation », *Cell*, vol. 144, n° 5, p. 646-674, mars 2011, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [46] K. Badovinac, « Comprendre le cancer : caractéristiques distinctives du cancer », p. 5.
- [47] L.-P. Boulet, *Physiopathologie respiratoire appliquée*. Presses de l'Université Laval, 2013.
- [48] C. Swanton et R. Govindan, « Clinical Implications of Genomic Discoveries in Lung Cancer », *N Engl J Med*, vol. 374, n° 19, p. 1864-1873, mai 2016, doi: 10.1056/NEJMra1504688.
- [49] A. G. Nicholson *et al.*, « Reproducibility of the WHO/IASLC grading system for pre-invasive squamous lesions of the bronchus: a study of inter-observer and intra-observer variation: Reproducibility of the WHO/IASLC grading system », *Histopathology*, vol. 38, n° 3, p. 202-208, mars 2001, doi: 10.1046/j.1365-2559.2001.01078.x.
- [50] R. L. Keith et Y. E. Miller, « Lung cancer chemoprevention: current status and future prospects », *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 10, n° 6, p. 334-343, juin 2013, doi: 10.1038/nrclinonc.2013.64.
- [51] N. R. Cook *et al.*, « Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cancer: The Women's Health Study: A Randomized Controlled Trial », *JAMA*, vol. 294, n° 1, p. 47, juill. 2005, doi: 10.1001/jama.294.1.47.
- [52] N. van Zandwijk, « EUROSCAN, a Randomized Trial of Vitamin A and N-Acetylcysteine in Patients With Head and Neck Cancer or Lung Cancer », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, n° 12, p. 977-986, juin 2000, doi: 10.1093/jnci/92.12.977.
- [53] S. M. Lippman *et al.*, « Randomized Phase III Intergroup Trial of Isotretinoin to

- Prevent Second Primary Tumors in Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer », *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, vol. 93, n° 8, p. 605-618, avr. 2001, doi: 10.1093/jnci/93.8.605.
- [54] J. Blumberg et G. Block, « The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study in Finland », *Nutr Rev*, vol. 52, n° 7, p. 242-245, juill. 1994, doi: 10.1111/j.1753-4887.1994.tb01430.x.
- [55] C. G. Slatore, A. J. Littman, D. H. Au, J. A. Satia, et E. White, « Long-Term Use of Supplemental Multivitamins, Vitamin C, Vitamin E, and Folate Does Not Reduce the Risk of Lung Cancer », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 177, n° 5, p. 524-530, mars 2008, doi: 10.1164/rccm.200709-1398OC.
- [56] D. D. Karp *et al.*, « Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Chemoprevention Trial of Selenium Supplementation in Patients With Resected Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG 5597 », *JCO*, vol. 31, n° 33, p. 4179-4187, nov. 2013, doi: 10.1200/JCO.2013.49.2173.
- [57] S. Baldacci, C. Mascaux, et A. Cortot, « Oncogénèse pulmonaire : mécanismes généraux et addictions oncogéniques », *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, vol. 12, n° 2, p. 2S22-2S30, oct. 2020, doi: 10.1016/S1877-1203(20)30080-X.
- [58] T. J. Lynch, R. A. Okimoto, J. G. Supko, et J. Settleman, « Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib », *The New England Journal of Medicine*, p. 11, 2004.
- [59] J. G. Paez *et al.*, « EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy », *Science*, vol. 304, n° 5676, p. 1497-1500, juin 2004, doi: 10.1126/science.1099314.
- [60] M. Soda *et al.*, « Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer », *Nature*, vol. 448, n° 7153, p. 561-566, août 2007, doi: 10.1038/nature05945.
- [61] K. Bergethson *et al.*, « ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers », *JCO*, vol. 30, n° 8, p. 863-870, mars 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.35.6345.
- [62] T. Kohno *et al.*, « KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma », *Nat Med*, vol. 18, n° 3, p. 375-377, mars 2012, doi: 10.1038/nm.2644.
- [63] A. Vaishnavi *et al.*, « Oncogenic and drug sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer », p. 13, 2014.
- [64] L. Fernandez-Cuesta *et al.*, « CD74-NRG1 Fusions in Lung Adenocarcinoma », *Cancer Discovery*, vol. 4, n° 4, p. 415-422, avr. 2014, doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0633.
- [65] A. Marchetti *et al.*, « Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring BRAF Mutations », *JCO*, vol. 29, n° 26, p. 3574-3579, sept. 2011, doi: 10.1200/JCO.2011.35.9638.
- [66] P. K. Paik *et al.*, « Clinical Characteristics of Patients With Lung Adenocarcinomas Harboring BRAF Mutations », *JCO*, vol. 29, n° 15, p. 2046-2051, mai 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.33.1280.
- [67] P. C. Ma *et al.*, « Functional Expression and Mutations of c-Met and Its Therapeutic Inhibition with SU11274 and Small Interfering RNA in Non-Small Cell Lung Cancer », *Cancer Res*, p. 10, 2005.
- [68] G. M. Frampton *et al.*, « Activation of MET via Diverse Exon 14 Splicing Alterations Occurs in Multiple Tumor Types and Confers Clinical Sensitivity to MET Inhibitors », *Cancer Discovery*, vol. 5, n° 8, p. 850-859, août 2015, doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0285.
- [69] « High frequency of K-ras mutations in normal appearing lung tissues and sputum of patients with lung cancer », p. 5.
- [70] I. A. Prior, F. E. Hood, et J. L. Hartley, « The frequency of Ras mutations in cancer », p. 13, 2021.
- [71] D. S. Hong *et al.*, « KRAS<sup>G12C</sup> Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors »,

- N Engl J Med*, vol. 383, n° 13, p. 1207-1217, sept. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1917239.
- [72] P. A. Jänne *et al.*, « Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a *KRAS*<sup>G12C</sup> Mutation », *N Engl J Med*, vol. 387, n° 2, p. 120-131, juill. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2204619.
- [73] F. Skoulidis et J. V. Heymach, « Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy », *Nat Rev Cancer*, vol. 19, n° 9, p. 495-509, sept. 2019, doi: 10.1038/s41568-019-0179-8.
- [74] F. Sanchez-Vega *et al.*, « Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas », *Cell*, vol. 173, n° 2, p. 321-337.e10, avr. 2018, doi: 10.1016/j.cell.2018.03.035.
- [75] K. Ellrott *et al.*, « Scalable Open Science Approach for Mutation Calling of Tumor Exomes Using Multiple Genomic Pipelines », *Cell Syst*, vol. 6, n° 3, p. 271-281.e7, mars 2018, doi: 10.1016/j.cels.2018.03.002.
- [76] K. A. Hoadley *et al.*, « Cell-of-Origin Patterns Dominate the Molecular Classification of 10,000 Tumors from 33 Types of Cancer », *Cell*, vol. 173, n° 2, p. 291-304.e6, avr. 2018, doi: 10.1016/j.cell.2018.03.022.
- [77] M. Imielinski *et al.*, « Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing », *Cell*, vol. 150, n° 6, p. 1107-1120, sept. 2012, doi: 10.1016/j.cell.2012.08.029.
- [78] H. Kadara *et al.*, « Whole-exome sequencing and immune profiling of early-stage lung adenocarcinoma with fully annotated clinical follow-up », *Ann Oncol*, vol. 28, n° 1, p. 75-82, janv. 2017, doi: 10.1093/annonc/mdw436.
- [79] E. J. Jordan *et al.*, « Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies », *Cancer Discov*, vol. 7, n° 6, p. 596-609, juin 2017, doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1337.
- [80] « Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer », *European Society for Medical Oncology*, p. 71, 2020.
- [81] E. Brambilla, W. D. Travis, T. V. Colby, B. Corrin, et Y. Shimosato, « The new World Health Organization classification of lung tumours », *European Respiratory Journal*, vol. 18, n° 6, p. 1059-1068, déc. 2001, doi: 10.1183/09031936.01.00275301.
- [82] M. B. Beasley, E. Brambilla, et W. D. Travis, « The 2004 World Health Organization classification of lung tumors », *Seminars in Roentgenology*, vol. 40, n° 2, p. 90-97, avr. 2005, doi: 10.1053/j.ro.2005.01.001.
- [83] W. D. Travis *et al.*, « The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors », *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 10, n° 9, p. 1243-1260, sept. 2015, doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
- [84] I. Rouquette, « La classification histo-pathologique des cancers bronchiques: que faut-il savoir pour un clinicien ? », *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, vol. 11, n° 3, p. 207-217, oct. 2019, doi: 10.1016/S1877-1203(19)30088-6.
- [85] « Classification anatomo-pathologie 2015 – AURA ». <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/157-annexes/159-classification-anatomo-pathologie-2015/> (consulté le 20 mars 2022).
- [86] « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides », p. 372.
- [87] T. Berghmans, B. Grigoriu, E. Giroux-Leprieur, et M.-P. Revel, « La classification TNM en pratique », *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, vol. 12, n° 2, p. 2S53-2S60, oct. 2020, doi: 10.1016/S1877-1203(20)30085-9.
- [88] A. Scherpereel et S. Dehette, « Nouvelle classification internationale TNM (7e édition) du cancer pulmonaire : explications et implications pratiques », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 25, p. 66-68, sept. 2008, doi: 10.1016/S0761-8425(08)74081-6.
- [89] C. F. Mountain, « Revisions in the International System for Staging Lung Cancer »,



- Chest*, vol. 111, n° 6, p. 1710-1717, juin 1997, doi: 10.1378/chest.111.6.1710.
- [90] P. Goldstraw *et al.*, « The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours », *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 2, n° 8, p. 706-714, août 2007, doi: 10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
- [91] « AURA – Référentiels en oncologie thoracique ». <http://referentiels-aristot.com/> (consulté le 20 mars 2022).
- [92] P. Goldstraw *et al.*, « The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer », *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 11, n° 1, p. 39-51, janv. 2016, doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
- [93] D. V. Mazeau-Woynar, N. Cerf, et D. Observation-Veille-Documentation, « Mesure 25 : Développer une prise en charge sociale personnalisée et accompagner l'après cancer. », p. 58.
- [94] W. E. E. Eberhardt *et al.*, « The IASLC Lung Cancer Staging Project », *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 10, n° 11, p. 1515-1522, nov. 2015, doi: 10.1097/JTO.0000000000000673.
- [95] « Cancer today ». <http://gco.iarc.fr/today/home> (consulté le 10 juillet 2022).
- [96] A. R. Jazieh *et al.*, « Lung Cancer in the Middle East and North Africa Region », *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 14, n° 11, p. 1884-1891, nov. 2019, doi: 10.1016/j.jtho.2019.02.016.
- [97] K. E. Okonta, P. C. Echieh, U. Abubakar, L. A. Baiyewu, et O. C. Nzewi, « Management of lung cancer in Africa: Underdiagnosis and poor access to treatment – A close look at Nigeria and West African Sub-region », *JPATS*, vol. 2, p. 122-129, sept. 2021, doi: 10.25259/JPATS\_11\_2021.
- [98] G. Yang *et al.*, « Smoking in China: Findings of the 1996 National Prevalence Survey », *JAMA*, vol. 282, n° 13, p. 1247, oct. 1999, doi: 10.1001/jama.282.13.1247.
- [99] Z. Liu *et al.*, « Prevalence of tobacco dependence and associated factors in China: Findings from nationwide China Health Literacy Survey during 2018–19 », *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, vol. 24, p. 100464, juill. 2022, doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100464.
- [100] L. Mu *et al.*, « Indoor air pollution and risk of lung cancer among Chinese female non-smokers », *Cancer Causes Control*, vol. 24, n° 3, p. 439-450, mars 2013, doi: 10.1007/s10552-012-0130-8.
- [101] M. C. Turner *et al.*, « Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations », *CA A Cancer J. Clin.*, vol. 70, n° 6, p. 460-479, nov. 2020, doi: 10.3322/caac.21632.
- [102] « Le réseau FRANCIM », *Registre des cancers | Loire-Atlantique et Vendée - Association EPIC-PL*. <https://www.registre-cancers-44-85.fr/qui-sommes-nous/le-reseau-francim/> (consulté le 13 juillet 2022).
- [103] « Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? » <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu'est-ce-qu'un-cancer/Chiffres-cles> (consulté le 16 mars 2022).
- [104] M. C. S. Wong, X. Q. Lao, K.-F. Ho, W. B. Goggins, et S. L. A. Tse, « Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status », *Sci Rep*, vol. 7, n° 1, p. 14300, déc. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-14513-7.
- [105] R. L. Siegel, K. D. Miller, et A. Jemal, « Cancer statistics, 2018: Cancer Statistics, 2018 », *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 68, n° 1, p. 7-30, janv. 2018, doi: 10.3322/caac.21442.
- [106] G. Carioli *et al.*, « European cancer mortality predictions for the year 2021 with focus

- on pancreatic and female lung cancer », *Annals of Oncology*, vol. 32, n° 4, p. 478-487, avr. 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.006.
- [107] E. Masson, « Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/151542> (consulté le 14 juillet 2022).
- [108] M. Grivaux *et al.*, « Étude KBP-2010-CPHG : description de 7414 nouveaux cas de cancer bronchopulmonaire primitif (CBP) pris en charge dans les hôpitaux généraux en 2010 », p. 1.
- [109] D. Debievre *et al.*, « 132P 20 years of real life nationwide epidemiological data on lung cancer in non-academic French public hospitals: KBP-2020-CPHG compared to 2000 and 2010 studies », *Annals of Oncology*, vol. 33, p. S93, avr. 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.162.
- [110] D. Debievre *et al.*, « Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000–2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies », *The Lancet Regional Health - Europe*, vol. 22, p. 100492, nov. 2022, doi: 10.1016/j.lanep.2022.100492.
- [111] C. Locher *et al.*, « Major changes in lung cancer over the last ten years in France: The KBP-CPHG studies », *Lung Cancer*, vol. 81, n° 1, p. 32-38, juill. 2013, doi: 10.1016/j.lungcan.2013.03.001.
- [112] R. De Angelis *et al.*, « Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCORE-5—a population-based study », *The Lancet Oncology*, vol. 15, n° 1, p. 23-34, janv. 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
- [113] M. Sant *et al.*, « EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–94—results and commentary », *Annals of Oncology*, vol. 14, p. v61-v118, déc. 2003, doi: 10.1093/annonc/mdg754.
- [114] F. Berrino *et al.*, « Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EUROCORE-4 study », *The Lancet Oncology*, vol. 8, n° 9, p. 773-783, sept. 2007, doi: 10.1016/S1470-2045(07)70245-0.
- [115] P. M. de Groot, C. C. Wu, B. W. Carter, et R. F. Munden, « The epidemiology of lung cancer », *Transl. Lung Cancer Res.*, vol. 7, n° 3, p. 220-233, juin 2018, doi: 10.21037/tlcr.2018.05.06.
- [116] SPF, « Survie nette conditionnelle chez les personnes atteintes de cancer en France métropolitaine : étude réalisée à partir des données du réseau français des registres des cancers (FRANCIM) ». <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/survie-nette-conditionnelle-chez-les-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-etude-realisee-a-partir-des-donnees-du-reseau-francai> (consulté le 17 mars 2022).
- [117] M. Grivaux *et al.*, « Five-year survival for lung cancer patients managed in general hospitals », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 28, n° 7, p. e31-e38, sept. 2011, doi: 10.1016/j.rmr.2008.07.001.
- [118] D. Debievre *et al.*, « Evidence of slight improvement in five-year survival in non-small-cell lung cancer over the last 10 years: Results of the French KBP-CPHG real-world studies », *Bulletin du Cancer*, vol. 106, n° 4, p. 283-292, avr. 2019, doi: 10.1016/j.bulcan.2019.01.010.
- [119] N. L. Christensen, T. R. Rasmussen, K. H. Hansen, J. Christensen, et S. O. Dalton, « Comorbidity and early death in Danish stage I lung cancer patients – an individualised approach », *Acta Oncologica*, vol. 59, n° 8, p. 994-1001, août 2020, doi: 10.1080/0284186X.2020.1764096.
- [120] M. Coleman *et al.*, « Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data », *The Lancet*, vol. 377, n° 9760, p. 127-138,

janv. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(10)62231-3.

[121] M. Grivaux *et al.*, « Amélioration de la survie à 1 an dans le cancer du poumon en France. Résultats des études prospectives en vie réelle, KBP-2000-CPHG et KBP-2010-CPHG », *Revue de Pneumologie Clinique*, vol. 72, n° 3, p. 163-170, mai 2016, doi: 10.1016/j.pneumo.2016.02.002.

[122] E. L. O'Dowd *et al.*, « What characteristics of primary care and patients are associated with early death in patients with lung cancer in the UK? », *Thorax*, vol. 70, n° 2, p. 161-168, févr. 2015, doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205692.

[123] A. Amini *et al.*, « Early mortality of stage IV non-small cell lung cancer in the United States », *Acta Oncologica*, vol. 58, n° 8, p. 1095-1101, août 2019, doi: 10.1080/0284186X.2019.1599138.

[124] M. Grivaux *et al.*, « Early mortality in lung cancer: French prospective multicentre observational study », *BMC Pulm Med*, vol. 16, n° 1, p. 45, déc. 2016, doi: 10.1186/s12890-016-0205-5.

[125] H. Goussault *et al.*, « Risk factors for early mortality of lung cancer patients in France: A nationwide analysis », *Cancer Medicine*, p. cam4.4821, mai 2022, doi: 10.1002/cam4.4821.

[126] O. Globus *et al.*, « Early mortality in metastatic lung cancer: A SEER population data analysis. », *JCO*, vol. 37, n° 15\_suppl, p. 9103-9103, mai 2019, doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.9103.

[127] « Cancer today ». <http://gco.iarc.fr/today/home> (consulté le 16 mars 2022).

[128] Didier Debieuvre *et al.*, « Trends in lung cancer patient and tumor characteristics over the last 20 years: results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies », *The Lancet Regional Health*.

[129] J. Wang *et al.*, « Body mass index and mortality in lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis », *Eur J Clin Nutr*, vol. 72, n° 1, p. 4-17, janv. 2018, doi: 10.1038/ejcn.2017.70.

[130] A. Gupta *et al.*, « Premorbid body mass index and mortality in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis », *Lung Cancer*, vol. 102, p. 49-59, déc. 2016, doi: 10.1016/j.lungcan.2016.10.017.

[131] G. Watte *et al.*, « Proportional weight loss in six months as a risk factor for mortality in stage IV non-small cell lung cancer », *J. bras. pneumol.*, vol. 44, n° 6, p. 505-509, déc. 2018, doi: 10.1590/s1806-37562018000000023.

[132] « Oncologik ». <http://oncologik.fr/#referentiels> (consulté le 5 septembre 2022).

[133] A. R. Nadkarni, S. C. Vijayakumaran, S. Gupta, et J. V. Divatia, « Mortality in Cancer Patients With COVID-19 Who Are Admitted to an ICU or Who Have Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis », *JCO Global Oncology*, n° 7, p. 1286-1305, déc. 2021, doi: 10.1200/GO.21.00072.

[134] M. Provencio *et al.*, « Lung cancer patients with COVID-19 in Spain: GRAVID study », *Lung Cancer*, vol. 157, p. 109-115, juill. 2021, doi: 10.1016/j.lungcan.2021.05.014.

[135] A.-M. C. Dingemans *et al.*, « Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆ », *Annals of Oncology*, vol. 32, n° 7, p. 839-853, juill. 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2021.03.207.

[136] T. K. Owonikoko *et al.*, « A Systematic Analysis of Efficacy of Second-Line Chemotherapy in Sensitive and Refractory Small-Cell Lung Cancer », *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 7, n° 5, p. 866-872, mai 2012, doi: 10.1097/JTO.0b013e31824c7f4b.

[137] O. Honda *et al.*, « Doubling time of lung cancer determined using three-dimensional volumetric software: comparison of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma », *Lung Cancer*, vol. 66, n° 2, p. 211-217, nov. 2009, doi: 10.1016/j.lungcan.2009.01.018.

[138] K. Obayashi *et al.*, « The impact of histology and ground-glass opacity component on volume doubling time in primary lung cancer », *J. Thorac. Dis*, vol. 10, n° 9, p. 5428-5434,

sept. 2018, doi: 10.21037/jtd.2018.08.118.

[139] D. H. Russ, J. A. Barta, N. R. Evans, R. T. Stapp, et G. C. Kane, « Volume Doubling Time of Pulmonary Carcinoid Tumors Measured by Computed Tomography », *Clin Lung Cancer*, p. S1525-7304(22)00150-4, juill. 2022, doi: 10.1016/j.clcc.2022.06.006.

[140] The National Lung Screening Trial Research Team, « Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening », *N Engl J Med*, vol. 365, n° 5, p. 395-409, août 2011, doi: 10.1056/NEJMoA1102873.

[141] H. J. de Koning *et al.*, « Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial », *N Engl J Med*, vol. 382, n° 6, p. 503-513, févr. 2020, doi: 10.1056/NEJMoA1911793.

[142] « Dépistage du cancer du poumon : la HAS recommande l'engagement d'un programme pilote », *Haute Autorité de Santé*. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3312901/fr/depistage-du-cancer-du-poumon-la-has-recommande-l-engagement-d-un-programme-pilote](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3312901/fr/depistage-du-cancer-du-poumon-la-has-recommande-l-engagement-d-un-programme-pilote) (consulté le 6 septembre 2022).

[143] « 2022 Cancer Facts & Figures Cancer | Cancer Death Rate Drops ». <https://www.cancer.org/latest-news/facts-and-figures-2022.html> (consulté le 6 septembre 2022).

[144] S. Caini *et al.*, « Quitting Smoking At or Around Diagnosis Improves the Overall Survival of Lung Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 17, n° 5, p. 623-636, mai 2022, doi: 10.1016/j.jtho.2021.12.005.

[145] R. Yarza *et al.*, « SARS-CoV-2 infection in cancer patients undergoing active treatment: analysis of clinical features and predictive factors for severe respiratory failure and death », *European Journal of Cancer*, vol. 135, p. 242-250, août 2020, doi: 10.1016/j.ejca.2020.06.001.

[146] J. Luo *et al.*, « COVID-19 in patients with lung cancer », *Annals of Oncology*, vol. 31, n° 10, p. 1386-1396, oct. 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.007.

[147] J. Rogado *et al.*, « Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate? », *Lung Cancer*, vol. 146, p. 19-22, août 2020, doi: 10.1016/j.lungcan.2020.05.034.

[148] Y. Wang *et al.*, « Lung Cancer-Specific Mortality Risk and Public Health Insurance: A Prospective Cohort Study in Chongqing, Southwest China », *Front. Public Health*, vol. 10, p. 842844, avr. 2022, doi: 10.3389/fpubh.2022.842844.

[149] R. L. Siegel, K. D. Miller, et A. Jemal, « Cancer statistics, 2019 », *CA A Cancer J Clin*, vol. 69, n° 1, p. 7-34, janv. 2019, doi: 10.3322/caac.21551.

[150] M. E. Charlson, D. Carrozzino, J. Guidi, et C. Patierno, « Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties », *Psychother Psychosom*, vol. 91, n° 1, p. 8-35, 2022, doi: 10.1159/000521288.

[151] C. M. Tammemagi, C. Neslund-Dudas, M. Simoff, et P. Kvale, « Impact of comorbidity on lung cancer survival », *Int. J. Cancer*, vol. 103, n° 6, p. 792-802, mars 2003, doi: 10.1002/ijc.10882.

[152] T. Morishima *et al.*, « Impact of Comorbidities on Survival in Gastric, Colorectal, and Lung Cancer Patients », *Journal of Epidemiology*, vol. 29, n° 3, p. 110-115, mars 2019, doi: 10.2188/jea.JE20170241.

[153] J. A. G. Blanco, I. S. Toste, R. F. Alvarez, G. R. Cuadrado, A. M. Gonzalez, et I. J. G. Martín, « Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer », *Age and Ageing*, vol. 37, n° 6, p. 715-718, nov. 2008, doi: 10.1093/ageing/afn226.

[154] S. Roques *et al.*, « Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit », *Intensive Care Med*, vol. 35, n° 12, p. 2044-2050, déc. 2009, doi: 10.1007/s00134-009-1625-y.

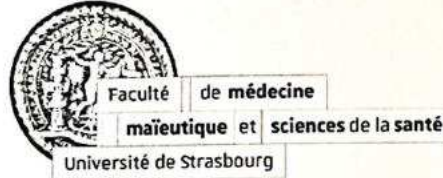
[155] J. Park, W. J. Kim, J. Y. Hong, et Y. Hong, « Clinical outcomes in patients with lung cancer admitted to intensive care units », *Ann Transl Med*, vol. 9, n° 10, p. 836-836, mai 2021,

doi: 10.21037/atm-21-298.

[156] H. Etienne, « Les nouveautés en chirurgie thoracique : chirurgie mini-invasive, infra-lobaire, Fast-Track », p. 11.

[157] Martin Oken *et al.*, « Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group », *American Journal of Clinical Oncology*, décembre 1982.

# DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : HOANG Prénom : Thi Cam Tu

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale :

À Strasbourg, le 01 juillet 2022

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

---

## RÉSUMÉ :

**INTRODUCTION :** Le cancer bronchique primitif est parmi les cancers de mauvais pronostic et reste la première cause de décès par cancer dans le monde avec un diagnostic qui reste tardif, le plus souvent au stade métastatique, et une mortalité précoce élevée. L'étude KBP réalisée par le CPHG est une étude prospective, observationnelle, nationale et multicentrique avec constitution d'une cohorte une année donnée de patients atteints de cancer bronchique primitif. Le taux de survie à un an et à cinq ans s'étaient significativement amélioré entre 2000 et 2010.

**OBJECTIFS :** Étudier le taux de mortalité précoce à 3 mois et identifier les facteurs de risque associés à la mortalité à 3 mois dans la cohorte KBP-2020 et l'évolution de la mortalité à 3 mois en 20 ans dans les trois cohortes KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.

**MATÉRIELS ET MÉTHODES :** Analyse descriptive de la population des patients décédés à 3 mois dans la cohorte KBP-2020. Analyse comparative entre la population des patients décédés à 3 mois et la population des patients vivants à 3 mois dans la cohorte KBP-2020. Analyse comparative entre les populations des patients décédés à 3 mois des trois cohortes KBP-2000, KBP-2010 et KBP-2020.

**RÉSULTATS :** 82 Centres Hospitaliers non universitaires ont participé et 8999 patients ont été inclus dans l'étude KBP-2020. Le statut vital à 3 mois est connu pour 8827 des patients. 1792 patients étaient décédés à 3 mois (20.3%). Les facteurs de risque associés à la mortalité à 3 mois dans la cohorte KBP-2020 étaient : le sexe masculin, l'âge > 70 ans, le mode de découverte symptomatique, la perte de poids de plus de 10kg, le mauvais performance status ( $PS \geq 1$ ), le type histologique avec le carcinome à grandes cellules (ou indifférencié ou NOS) et le carcinome sarcomatoïde, le stade  $\geq$  IIIC lors du diagnostic. La mortalité à 3 mois a significativement diminué, passant de 24.7% dans la cohorte KBP-2000, 23.7% dans la cohorte KBP-2010 à 20.3% dans la cohorte KBP-2020.

**CONCLUSION :** Le taux de mortalité à 3 mois du cancer bronchique primitif était à 20.3% dans la cohorte KBP-2020. Le taux de mortalité à 3 mois a significativement diminué ces vingt dernières années, surtout entre 2010 et 2020, probablement grâce aux progrès diagnostiques avec la recherche d'anomalies moléculaires et du statut PD-L1 réalisées en routine et les progrès thérapeutiques entre 2010 et 2020 avec le développement des thérapies ciblées et l'arrivée de l'immunothérapie dans les stades métastatiques, l'amélioration des stratégies thérapeutiques dans les stades localisés ou localement avancés.

---

**Rubrique de classement :** Pneumologie

**Mots clés :** carcinome bronchique primitif, mortalité précoce, facteurs de risque, cohorte KBP

**Président :** Professeur MASCAUX Céline

**Assesseur :** Docteur DEBIEUVRE Didier (directeur), Professeur MEYER Nicolas, Professeur FALCOZ Pierre Emmanuel, Docteur MENNECIER Bertrand, Docteur PAMART Guillaume

**Adresse de l'auteur :** HOANG Thi Cam Tu, 19 boulevard de l'Europe, 68100 MULHOUSE