

Le cancer broncho-pulmonaire dans le département de La Réunion : caractéristiques cliniques et démographiques

Florent Martin

▶ **To cite this version:**

Florent Martin. Le cancer broncho-pulmonaire dans le département de La Réunion : caractéristiques cliniques et démographiques . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01416758

HAL Id: dumas-01416758

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01416758

Submitted on 14 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

MEDECINE

PNEUMOLOGIE

Par Florent MARTIN

LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE DANS LE DEPARTEMENT DE LA REUNION

Caractéristiques cliniques et démographiques

N° 3025

Sous la direction de : Dr. Eric HUCHOT

Soutenue le 14 octobre 2016

Membres du jury :

Professeur RAHERISON-SEMJEN Chantal	Présidente
Professeur MAZIERES Julien	Rapporteur
Professeur JOUGON Jacques	Examinateur
Professeur WINER Arnaud	Examinateur
Dr. BRULE Gérard	Examinateur
Dr. HUCHOT Éric	Directeur

université de BORDEAUX

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

MEDECINE

PNEUMOLOGIE

Par Florent MARTIN

LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE DANS LE DEPARTEMENT DE LA REUNION

Caractéristiques cliniques et démographiques

N°3025

Sous la direction de : Dr. Eric HUCHOT

Soutenue le 14 octobre 2016

Membres du jury :

Professeur RAHERISON-SEMJEN Chantal	Présidente
Professeur MAZIERES Julien	Rapporteur
Professeur JOUGON Jacques	Examinateur
Professeur WINER Arnaud	Examinateur
Dr. BRULE Gérard	Examinateur
Dr. HUCHOT Éric	Directeur

REMERCIEMENTS :

Mes premiers remerciements vont bien sûr au Dr. Eric Huchot qui a soumis l'idée de ce travail puis en a dirigé l'exécution avec réactivité et pertinence. Merci également d'avoir participé à ma formation d'interne de pneumologie notamment à mes débuts d'interne dans le service de pneumologie de Saint-Pierre.

Je remercie les membres du jury ayant accepté de juger ce travail couronnant la fin de mon internat : Madame la présidente Raherison Chantal, Messieurs Jougon Jacques, Winner Arnaud et Brule Gérard, veuillez recevoir le témoignage de ma gratitude et de ma considération.

Je remercie également chaleureusement le Professeur Mazières Julien pour sa participation en tant que rapporteur et pour son avis enrichissant concernant ce travail.

Je fais part aussi de ma grande reconnaissance envers les personnes qui m'ont aidé tout au long de cette thèse. Au Dr. Guilleminault Laurent pour sa relecture et son aide à l'élaboration du résumé. Au Dr. Watrin Audrey qui m'a donné accès à sa base de données personnelle et délivré ses conseils. Aux Dr. Baumont Gilles et Chaumon Frédéric qui m'ont permis de travailler avec leurs données. Au docteur Aliamus Vincent et Fels Olivier dans leur aide pour le recueil des données et la validation de la partie statistique.

Un merci tout particulier à ma tante Janice pour la correction du résumé version anglaise.

Je tiens également à remercier mes maîtres le Pr. Paganin Fabrice et le Pr. Raherison Chantal dont les précieux enseignements m'ont permis de grandir en tant qu'interne de cette spécialité et de me préparer à ma future vie de médecin.

Je remercie aussi tous les médecins au contact de qui j'ai appris la médecine durant mon internat. Je citerai particulièrement le Dr. Gendry Thierry avec qui j'ai fait mes tout premiers pas dans la pneumologie et qui m'as transmis l'amour de cette spécialité par sa compétence et son humanité.

Un grand merci à Charlotte pour son soutien sans faille depuis le tout début de mes études de médecine. Qui me supporte quoi qu'il arrive, qui rend les épreuves plus facile en étant à mes côtés.

Je remercie ma famille qui me soutient depuis le début malgré les difficultés, mes parents sans qui je n'aurais pas pu faire ces études qui me tenaient à cœur, mes frères et sœurs, Adrien, Claire, Carole, Hugo, Pablo et Julie. Et l'ensemble de mes proches qui m'ont toujours manifesté leurs encouragements et intérêts pour mes études.

Merci à ceux avec qui j’ai « grandi » durant ces études : Hugo, Sébastien, Peggy, Laura, Emilie sans oublier bien sûr mes sous-colleurs Edouard et Pauline.

Merci à Benjamin et Théo, de vrais amis.

Enfin, mes grands-parents qui ne sont plus là, je pense à eux.

Titre : Le cancer broncho-pulmonaire dans le département de La Réunion

Résumé : Le cancer broncho-pulmonaire primitif est une pathologie fréquente liée majoritairement à des facteurs environnementaux mais également génétiques. Dans le département de la Réunion, la population des patients atteints de cette pathologie n'a pas été précisément étudiée. Ce travail a cherché à identifier tous les cas incidents sur une période de trois ans afin d'analyser les caractéristiques de ces patients et de pouvoir les comparer à l'échelle nationale.

Pour atteindre cet objectif, nous avons identifiés les patients concernés et recueilli rétrospectivement les informations concernant plusieurs caractéristiques démographiques et cliniques pour chaque patient.

Dans ce travail, les cas incidents de cancers bronchiques à la Réunion ont été analysés, à partir des données de réunion de concertation pluridisciplinaire, sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015. Au total, 708 cas incidents de cancers bronchiques primitifs ont été identifiés. Le taux standardisé à l'âge (TSA) est de 21,3/100 000 habitants et par an. Le TSA est de 10,7 chez la femme et 33,9 chez l'homme. L'incidence se situe parmi les plus bas des departements français. Chez la femme une augmentation de 2% par an du TSA est observée alors qu'il existe une stagnation chez l'homme. L'âge moyen au diagnostic est de 64 ans avec un pic d'incidence entre 70 et 74 ans. Le diagnostic se fait généralement à un stade avancé avec 69,2% des patients diagnostiqués à un stade ≥ IIIB. L'état général reste cependant conservé chez la majorité des patients (79,4% ayant un stade OMS 0 ou 1). Le nombre de non-fumeurs est relativement élevé et concerne 17,4% des patients. Le taux d'adénocarcinomes est de 62,7% contre 21,5% pour les carcinomes épidermoïdes. Les altérations moléculaires majoritaires concernent pour 24,0% une mutation du gène KRAS, 22,4% une mutation de l'EGFR et 4,5% un réarrangement ALK.

Ces résultats mettent en lumière un TSA parmi les plus faibles en France associé à un taux d'adénocarcinomes et bien supérieur, également un taux de patients accessibles à un traitement ciblé accru. Ce travail permet de mieux connaitre la population des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire primitif à La Réunion dans le but d'optimiser le dépistage et la prise en charge de ces patients.

Mots clés : cancer pulmonaire, La Réunion, France, épidémiologie, adénocarcinome, gène EGFR, étude de cohorte, tabac

Title : Primary lung cancer in Reunion Island, a French department

Abstract : Primary lung cancer is a common disease primarily linked to environmental factors, but also genetics. In the department of Reunion Island, the population of patients affected by this pathology hasn't been specifically studied. This work sought to identify all incident cases over a period of three years in order to analyze the characteristics of these patients and to compare them nationally.

To achieve this objective, we identified the affected patients and retrospectively collected information on several demographic and clinical characteristics of each patient.

In this study, incident cases of lung cancer in Reunion Island were analyzed, from the multidisciplinary meeting data from 1 January 2013 to 31 December 2015. A total of 708 incident cases of primary bronchial cancers was identified. The age-standardized rate (ASR) is 21.3/100,000 person-years. The ASR is 10.7 for women and 33.9 in men. This incidence is among the lowest of the French departments. In women an increase of 2% per year of the ASR has been observed, while there is a stagnation in men. The average age at diagnosis is 64 years with an incidence peak between 70 and 74 years. The diagnosis is usually made at an advanced stage, with 69.2% of patients diagnosed at stage ≥ IIIB. The general condition remains preserved in the majority of patients (79.4% with WHO score 0 or 1). The number of non-smokers is relatively high and about 17.4% of patients are concerned. The adenocarcinomas rate is 62.7% versus 21.5% for squamous cell carcinomas. Major molecular alterations are related as 24.0% for KRAS mutation, 22.4% for EGFR mutation and 4.5% for ALK rearrangement.

These results highlight an ASR among the lowest in France, associated with a much higher adenocarcinomas rate. Also, the rate of patients with access to targeted treatment is greater. This study helps to better know the population of patients with primary lung cancer in Reunion Island in order to optimize the detection and the management of these patients.

Keywords : lung cancer, Reunion Island, France, epidemiology, adenocarcinoma, EGFR genes, cohort study, tobacco

SOMMAIRE

CHAPITRE I : INTRODUCTION……..……...10
I.1 RAPPELS GENERAUX SUR LES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES PRIMITIFS 10
I.1.1 Définition 10
I.1.2 Formes histologiques 10
I.1.2.1 Carcinome épidermoïde 13
I.1.2.2 Adénocarcinome 13
I.1.2.3 Carcinome à petites cellules 16
I.1.2.4 Autres sous-types 17
I.1.3 Biologie moléculaire 18
I.1.3.1 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) 20
I.1.3.2 KRAS 25
I.1.3.3 ALK (Activin Receptor-Like Kinase) 26
I.1.3.4 BRAF 26
I.1.3.5 Autres mutations oncogènes 27
I.1.4 Classification TNM 27
I.1.5 Facteurs de risques 30
I.1.5.1 Tabac 30
I.1.5.2 Expositions professionnelles et domestiques 32
I.1.5.3 Autres facteurs de risques 33
I.1.6 Dépistage 35
I.1.7 Prise en charge 36
I.1.7.1 Chimiothérapie 37
I.1.7.2 Thérapies ciblées 39
I.1.7.3 Radiothérapie 42
I.1.7.4 Soins de support 43
I.2 EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE 44
I.2.1 Incidence 45
I.2.1.1 Monde 45
I.2.1.2 France 48
I.2.1.3 La Réunion 50

I.2.2 mortalité 51
I.2.2.1 Dans le monde 51
I.2.2.2 France 55
I.2.2.3 La Réunion 57
I.2.3 Histologie 58
I.2.4 Biologie moléculaire 60
I.2.5 Tabac 63
I.2.6 Autres caractéristiques cliniques 66
I.3 CARACTERISTIQUES GEOGRAPHIQUES, SOCIO-ECONOMIQUES ET SANTE SUR L'ÎLE DE LA REUNION 68
I.4 OBJECTIFS DE LA THESE 71
CHAPITRE II : METHODOLOGIE ET RESULTATS 73
II.1 METHODOLOGIE 73
II.1.1 Recueil des données 73
II.1.2 Analyse statistique 75
II.2 RESULTATS 77
II.2.1 Incidence 77
II.2.2 Modalités du diagnostic 78
II.2.3 Description de la population globale 79
II.2.3.1 Âge 80
II.2.3.2 Lieu de résidence 81
II.2.3.3 Performance status 82
II.2.3.4 Stade 83
II.2.4 Tabac 83
II.2.5 Histologie 86
II.2.6 Biologie moléculaire 87
II.2.7 Survie 93
II.2.8 Délais de prise en charge 95
CHAPITRE III : DISCUSSION 98
CHAPITRE IV : CONCLUSION ET PERSPECTIVES 105

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire
AcSé : Accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes
ADN : Acide désoxyribonucléique
ALK : Activin Receptor-Like Kinase
ASCO : American Society for Clinical Oncology
ATP : Adénosine Triphosphate
ATS : American Thoracic society
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CPHG : Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
ERS : European Respiratory Society
ESMO : European Society for Medical Oncology
GTP : Guanosine Triphosphate
Gy : Gray
HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor
IARC : International Agency for Research on Cancer
IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer
IFCT : Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique
IMC : Indice de Masse Corporelle
IMHE : Institute for Health Metrics and Evaluation
INCa : Institut National du Cancer
InVS : Institut de Veille Sanitaire
irRC : immune-related response criteria
PA : Paquet-année
PI3K : Phosphatidylinositol-3-kinase
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
TTF : Thyroid Transcription Factor-1

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I-1 : Classification OMS des tumeurs pulmonaires 2004.

Tableau I-2 : Classification IASLC/ATS/ERS des adénocarcinomes (2011).

Tableau I-3 : Syndromes paranéoplasiques.

Tableau I-4a : Classification TNM, 7ème édition ; T.

Tableau I-4b : Classification TNM, 7ème édition ; N.

Tableau I-4c : Classification TNM 7ème édition ; M.

Tableau I-5 : Classification TNM 7ème édition ; Stades.

Tableau I-6 : Echelle OMS.

Tableau I-7 : Les thérapies ciblées dans le cancer broncho-pulmonaire primitif.

Tableau I-8 : Evolution de la répartition histologique des cancers broncho-pulmonaires primitifs en France de 2000 à 2010.

Tableau I-9 : Stratification en fonction des caractéristiques cliniques des patients analysés dans l'étude Biomarqueurs France.

Tableau I-10 : Distribution du performance status et du stade au moment du diagnostic dans l'étude KBP 2010.

Tableau II-1 : Evolution du TSA du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le département de la Réunion.

Tableau II-2 : Part des différentes modalités de diagnostics de cancers broncho-pulmonaires primitifs à La Réunion.

Tableau II-3 : Caractéristiques cliniques des patients.

Tableau II-4 : Répartition des cas en fonction du lieu de résidence au moment du diagnostic.

Tableau II-5 : Exposition au tabac.

Tableau II-6 : Caractéristiques cliniques en fonction du statut tabagique.

Tableau II-7 : Caractéristiques des tumeurs chez les patients tabagiques.

Tableau II-8 : Comparaison de la répartition histologique entre les cas incidents à La Réunion entre 2013 et 2015 et la population de l'étude KBP 2010.

Tableau II-9 : Répartition des patients présentant une altération moléculaire de l'EGFR, KRAS ou ALK pour certaine caractéristiques cliniques.

Tableau II-10 : Répartition des mécanismes des altérations moléculaires de l'EGFR et de l'ALK.

Tableau II-11 : Délais moyens de prise en charge (en jours).

LISTE DES FIGURES

Figure I-1 : Démarche diagnostique anatomopathologique devant un cancer broncho-pulmonaire primitif sans signe morphologique de différenciation.

Figure I-2 : Récepteurs HER.

Figure I-3 : Principales voies de signalisations activées par l'EGFR.

Figure I-4 : Principales mutations du domaine tyrosine-kinase du gène EGFR.

Figure I-5 : Profil des mécanismes de résistance acquise aux Inhibiteurs de tyrosine-kinase EGFR.

Figure I-6 : Taux d'incidence standardisé à l'âge du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le monde en 2012.

Figure I-7 : Evolution du taux d'incidence standardisé du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le monde pendant la période 1990-2013.

Figure I-8 : Taux standardisés à la population mondiale d'incidence du cancer du poumon à l'échelle départementale en France métropolitaine et dans les DOM (2005-2009).

Figure I-9 : Répartition des cas incidents et de la mortalité du cancers broncho-pulmonaire dans le monde en 2012.

Figure I-10 : 1ère cause de décès par cancer dans le monde chez l'homme en 2013.

Figure I-11 : 1ère cause de décès par cancer dans le monde chez la femme en 2013.

Figure I-12 : Incidence et mortalité du cancer broncho-pulmonaire primitif par âge en France en 2012.

Figure I-13 : Tendance chronologique d'incidence et de mortalité du cancer broncho-pulmonaire primitif en France depuis 1980.

Figure I-14 : Taux standardisés à la population mondiale de mortalité par cancer du poumon à l'échelle départementale en France métropolitaine et dans les DOM (2005-2009).

Figure I-15 : Fréquence des altération génétiques parmi 18 679 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïdes analysés de avril 2012 à avril 2013 en France.

Figure I-16a : Tabagisme quotidien et occasionnel à La Réunion en 2014.

Figure I-16b : Tabagisme quotidien à La Réunion en 2014.

Figure I-17 : Pyramide des âges à La Réunion et en métropole au 1er janvier 2011 (effectif pour 1 000 habitants).

Figure I-18 : Densité de population sur l'île de La Réunion en 2009.

Figure II-1 : Incidence annuelle par tranche d'âge (moyenne sur 3 ans) ; abscisse : âge par catégories ; ordonnée : taux d'incidence brute (/100 000 personnes-année).

Figure II-2 : Pourcentage d’analyses positives pour chaque altération moléculaire parmi les résultats disponibles ; A totaux, B chez les non-fumeurs, C chez les femmes, D parmi les adénocarcinomes.

Figure II-3 : Répartition des analyses moléculaires lorsque EGFR, ALK, KRAS, PI3CA, HER2 et BRAF ont été tous analysés.

Figure II-2 : Courbes de survie dans plusieurs populations.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

I.1 RAPPELS GENERAUX SUR LES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES PRIMITIFS

I.1.1 Définition

Le cancer broncho-pulmonaire primitif est défini comme une prolifération tumorale maligne dont le point de départ se situe au niveau des voies aériennes bronchiques (trachée, bronches et bronchioles) ou du parenchyme pulmonaire.

Il est représenté essentiellement par 2 groupes histologiques, les carcinomes bronchiques non à petites cellules – regroupant les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes – et les carcinomes bronchiques à petites cellules. D'autres types sont plus marginalement retrouvés comme les carcinomes à grandes cellules, les tumeurs carcinoïdes, les carcinomes sarcomatoïdes, les sarcomes et les lymphomes primitifs pulmonaires (cf. formes histologiques).

Pour ce travail nous ne traiterons pas les tumeurs de la plèvre ni les tumeurs thymiques qui sont des tumeurs thoraciques mais extra-pulmonaires.

I.1.2 Formes histologiques

Selon la classification OMS de 2004 **(1)**, les tumeurs pulmonaires sont distinguées selon les catégories présentées dans le **Tableau I-1**.

Tableau I-1 : Classification OMS des tumeurs pulmonaires 2004

Malignant cell carcinoma
Squamous cell carcinoma
- Papillary
- Clear cell
- Small cell
- Basaloid

Small cell carcinoma
- Combined small cell carcinoma

Adenocarcinoma
- Adenocarcinoma, mixed subtype
- Acinar adenocarcinoma
- Papillary adenocarcinoma
- Bronchioloalveolar carcinoma
  - Nonmucinous
  - Mucinous
  - Mixed nonmucinous and mucinous or indeterminate
- Solid adenocarcinoma
  - Fetal adenocarcinoma
  - Mucinous ("colloid") carcinoma
  - Mucinous cystadenocarcinoma
  - Signet ring adenocarcinoma
  - Clear cell adenocarcinoma

Large cell carcinoma
- Large cell neuroendocrine carcinoma
  - Combined large cell neuroendocrine carcinoma
- Basaloid carcinoma
- Lymphoepithelioma-like carcinoma
- Clear cell carcinoma
- Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype

Adenosquamous carcinoma

Sarcomatoid carcinoma
- Pleomorphic carcinoma
- Spindle cell carcinoma
- Giant cell carcinoma
- Carcinosarcoma
- Pulmonary blastoma

Carcinoid tumour
- Typical carcinoid
- Atypical carcinoid

Salivary gland tumours
- Mucoepidermoid carcinoma
- Adenoid cystic carcinoma
- Epithelial-myoepithelial carcinoma

Preinvasive lesions
- Squamous carcinoma in situ
- Atypical adenomatous hyperplasia
- Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia

Mesenchymal tumours
- Epithelioid haemangioendothelioma
- Angiosarcoma
- Pleuropulmonary blastoma
- Chondroma
- Congenial peribronchial myofibroblastic tumour
- Diffuse pulmonary lymphangiomatosis
- Inflammatory myofibroblastic tumour
- Lymphangioleiomyomatosis
- Synovial sarcoma
  - Monophasic
  - Biphasic
- Pulmonary artery sarcoma
- Pulmonary vein sarcoma

Benign epithelial tumours
Papillomas
- Squamous cell papilloma
  - Exophytic
  - Inverted
- Glandular papilloma
- Mixed squamous cell and glandular papilloma

Adenomas
- Alveolar adenoma
- Papillary adenoma
- Adenoma of the salivary gland type
  - Mucous gland adenoma
  - Pleomorphic adenoma
  - Others
- Mucinous cystadenoma

Lymphoproliferative tumours
Marginal zone-B cell lymphoma of the MALT type
Diffuse large-B cell lymphoma
Lymphomatoid granulomatosis
Langerhans cell histiocytosis

Miscellaneous tumours
Hamartoma
Sclerosing hemangioma
Clear cell tumours
Germ cell tumours
- Teratoma, mature
- Immature
- Other germ cell tumours

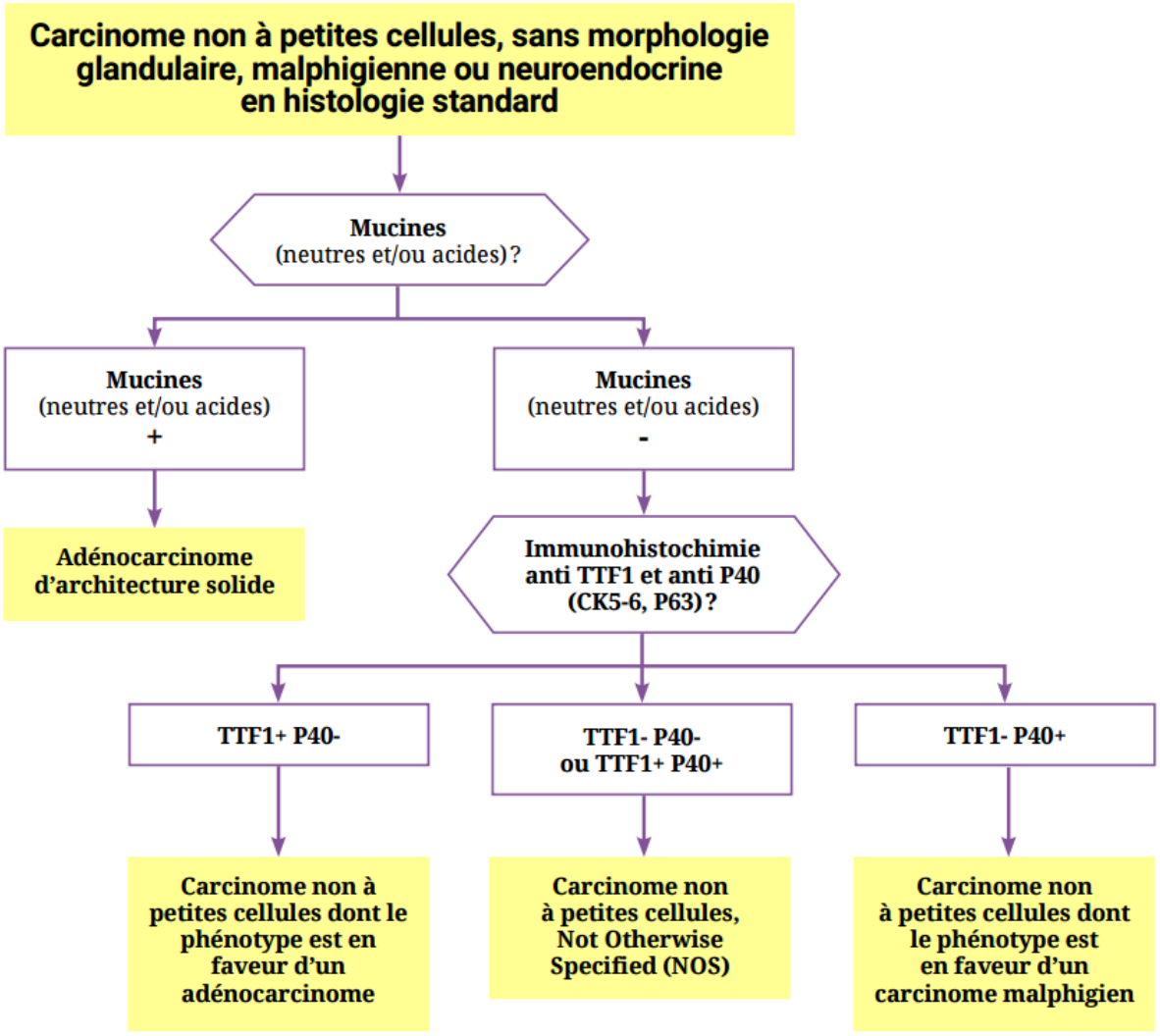
Intrapulmonary thymoma
Melanoma

Metastatic tumors

Une nouvelle édition de cette classification est parue en 2015 **(2)**, elle n'est pas utilisée dans ce travail dont la plupart des patients ont été diagnostiqués avant sa parution. Dans ce registre, il a été retenu uniquement les carcinomes malins.

Le diagnostic histologique est porté sur des critères morphologiques mais également immuno-histochimiques. Dans ce sens, l'INCa (Institut National du Cancer) a publié dans son Référentiel National de RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire) un arbre diagnostic de ces critères immuno-histochimiques (**Figure I-1**).

Figure I-1 : Démarche diagnostique anatomopathologique devant un cancer broncho-pulmonaire primitif sans signe morphologique de différenciation



I.1.2.1 Carcinome épidermoïde

Historiquement le sous-type le plus fréquent, son incidence est en baisse essentiellement à cause de la modification de la consommation tabagique durant la deuxième moitié du XXème siècle **(3)**.

Sa topographie est plutôt centrale ou proximale. Il a pour principal facteur de risque le tabac, il existe également une forte corrélation avec l'exposition à l'arsenic **(4)**.

Il est définit histologiquement comme une tumeur épithéliale maligne, on retrouve une kératinisation et/ou la présence de ponts intercellulaires, il se développe à partir de l'épithélium bronchique. Généralement invasif au diagnostic, il peut également se présenter sous une forme in situ.

En immunohistochimie on retrouve l'expression des cytokératines 5 et 6 et de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), en revanche la cytokératine 7 et le *thyroid transcription factor*-1 (TTF1) ne sont habituellement pas exprimés.

I.1.2.2 Adénocarcinome

Il s'agit d'une classe de tumeur hétérogène sur les plans clinique, radiologique, histologique, pronostique et thérapeutique.
Son incidence globale est en augmentation. Le tabac représente également le facteur de risque principal mais il est à noter que c'est le sous-type le plus représenté chez les patients non-fumeurs (5).

Il est plus volontiers de topographie distale, envahit plus fréquemment la plèvre et la paroi thoracique mais atteint moins souvent les adénopathies hilaires que les autres cancers broncho-pulmonaires primitifs.

Histologiquement, c'est une tumeur épithéliale maligne avec une différenciation glandulaire ou une production de mucine.

En immunohistochimie on retrouve l'expression de la cytokératine 7 plus fréquente que celle de la cytokératine 20. Le TTF1 est également retrouvé notamment dans les tumeurs bien différenciées. Peuvent également être positifs certains marqueurs épithéliaux (ACE, antigène membranaire épithélial, AE1/AE3, CAM 2.5)

La classification histologique des adénocarcinomes a été mise à jour en 2011 avec des recommandations conjointes de *l'International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), de l'*American Thoracic Society* (ATS) et de l'*European Respiratory Society* (ERS) **(6)**. Il existe plusieurs évolutions par rapport à la classification histologique de l'OMS de 2004, le sous-type bronchioloalvéolaire devient adénocarcinome in-situ – lorsqu'il est non invasif – et adénocarcinome (mucineux ou non) à prédominance lépidique lorsqu'il est invasif. Un nouveau sous-type – appelé adénocarcinome à invasion minime – est créé, il concerne les tumeurs avec une zone d'invasion de moins de 5 mm, en effet, cette entité regroupe des patients dont la survie à 5 ans est de 100% **(7)**. Enfin, on ne parle plus d'adénocarcinome de sous-type mixte mais d'adénocarcinome invasif dont on précisera l'architecture prédominante.

Le **tableau I-2** présente en détail cette classification **(6)**.

Tableau I-2 : Classification IASLC/ATS/ERS des adénocarcinomes (2011)

Préinvasive lesions
Atypical adenomatous hyperplasia
Adenocarcinoma in situ (≤ 3 cm formerly BAC)
Non mucinous
Mucinous
Mixed mucinous/nonmucinous
Minimally invasive adenocarcinoma (≤ 3 cm lepidic predominant tumor with ≤ 5 mm invasion
Non mucinous
Mucinous
Mixed mucinous/nonmucinous
Invasive adenocarcinoma
Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern, with > 5 mm invasion)
Acinar predominant
Papillary predominant
Micropapillary predominant
Solid predominant with mucin production
Variant of invasive adenocarcinoma
Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)
Colloid
Fetal (low and high grade)
Enteric

BAC : Bronchioloalveolar carcinoma, IASLC : International association for the study of lung cancer, ATS : American thoracic society, ERS European respiratory society

Enfin, et ce point sera développé plus tard, c'est parmi les adénocarcinomes que l'on retrouve la majorité des mutations *oncogenic drivers* prédictives d'une réponse à un traitement ciblé.

I.1.2.3 Carcinome à petites cellules

Il s'agit du troisième sous-type de cancer broncho-pulmonaire primitif en terme de prévalence et d'incidence dans le monde. Il est également fortement associé au tabac.

C'est le groupe prédominant parmi les tumeurs neuro-endocrines et les syndromes paranéoplasiques ne sont pas rares chez ces patients (**tableau I-3**).

Tableau I-3 : Syndromes paranéoplasiques

Manifestations endocriniennes
Hypercalcémie par sécrérion ectopique de PTH
Syndrome cushingoïde et hyperpigmentation par sécrétion ectopique d'ACTH
Syndrome de Schwartz-Bartter (hyponatrémie, oedèmes) par sécrétion ectopique d'ADH
Gynécomastie, hyperthyroïdie (effet TSH-like) par sécrétion ectopique d'hCG
Acromégalie par sécrétion ectopique de GHRH
Galactorrhée par sécrétion ectopique de PRL
Auto-immunité
Dermatomyosites/Polymyosites
Neuropathie périphérique
Syndromes myasténiques (dont syndrome de Lambert-Eaton, Ac anti-VGCC)
Ataxie cérébelleuse subaiguë (Ac anti-Hu et anti-CV2/CRMP5)
Syndrome de Denny-Brown (Neuropathie sensitive subaiguë, Ac anti-Hu)
Encéphalite limbique (Ac onconeuronaux)
Autres
Fièvre
Syndrome de Pierre-Marie Bamberger (Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique)
Polyarthrite rhumatoïde (FR négatif)
Syndrome de Trousseau (thromboses veineuses profondes ou superficelles)
Thrombocytose
Hyperleucocytose neutrophile
Syndrome néphrotique (glomérulonéphrite extra-membraneuse)

PTH : Hormone parathyroïdienne, ACTH : Hormone adrénocorticotrope, ADH : Hormone antidiurétique, hCG : Hormone chorionique gonadotrophique, GHRH : Hormone de croissance humaine, PRL : Prolactine

De topographie proximale, sa croissance est rapide et il est souvent diagnostiqué à un stade avancé. On constate généralement une grande radio- et chimiosensibilité.

Histologiquement, on met en évidence de petites cellules rondes, ovales ou fusiformes, mal délimitées avec un cytoplasme mince, une chromatine granuleuse, dispersée et un nucléole discret voir absent. L'activité mitotique est intense et la nécrose est typiquement extensive.

En immunohistochimie, les marqueurs neuroendocrines sont positifs (CD56, synaptophysine et chromogranines). Moins de 10% des cancers à petites cellules sont négatifs pour tous les marqueurs neuroendocrines. Le TTF1 est positif dans près de 90% des cas.

Quelques soit le stade de découverte, il n'est pas accessible à un traitement chirurgical, de plus la prise en charge spécifique n'a pas beaucoup évoluée ces dernières décennies, ce qui en fait un cancer avec un pronostic sombre. Cependant plusieurs études sont en cours pour évaluer les nouvelles thérapies avec des premiers résultats intéressants (immunothérapie, voie Notch...)

I.1.2.4 Autres sous-types

Le carcinome à grandes cellules regroupe des tumeurs non à petites cellules sans différentiation glandulaire ou squameuse, il s'agit d'un groupe relativement hétérogène avec plusieurs sous-types. Il est volontiers neuroendocrine est en rapport avec une intoxication tabagique (sauf le sous-type lymphoépithelial mais qui reste

extrêmement rare). Enfin dans la plupart des études il représente le quatrième groupe de cancers pulmonaires après les trois précédents en terme de nombre.

Les tumeurs carcinoïdes sont des tumeurs neuro-endocrines dont on distingue 2 sous-catégories : les tumeurs carcinoïdes typiques, bien différentiées avec un nombre de mitoses peu élevé et pas de nécrose ; au contraire les tumeurs carcinoïdes atypiques sont plus indifférenciées, présentant plus de mitoses et de la nécrose. Le diagnostic est souvent précoce, en effet plus d'un patient sur deux est diagnostiqué au stade I, ce qui permet un traitement curatif dans la majorité des cas et en fait un sous-type de bon pronostic (90-98% de survie à 5 ans).

Les autres sous-types sont très peu représentés et c'est pourquoi nous n'en ferons pas la description détaillée ici.

I.1.3 Biologie moléculaire

Depuis plusieurs années, la découverte d'altérations moléculaires de l'ADN d'importance majeure dans le processus de cancérisation et le développement autonome de la cellule tumorale – appelées *oncogenic driver mutation* – a permis le développement de nouvelles thérapeutiques, dites « ciblées », ayant modifié considérablement le pronostic des patients éligibles à ces traitements. En effet, on constate une dépendance forte de la tumeur vis-à-vis de certaines mutations, via l'activation de voies de signalisation, pour sa croissance et son développement. Ainsi, l'inhibition ciblée de ces voies de signalisations suractivées permet de bloquer la prolifération cellulaire voir même conduire à la mort de la cellule tumorale, c'est le

concept d'addiction oncogénique **(8)**. Malgré la multiplicité des mécanismes et des altérations de l'ADN aboutissant au processus de cancérisation d'une cellule **(9,10)**, l'inactivation d'un seul oncogène peut en inhiber la croissance. On comprend ainsi le potentiel thérapeutique d'une telle approche. Il ne faut pourtant pas oublier qu'une tumeur est un processus dynamique en constante évolution et la stratégie de ciblage moléculaire s'accompagne invariablement de l'apparition de mécanismes de résistance tumorale, notamment par l'apparition de nouvelles mutations. Ainsi, malgré la grande efficacité de ces traitements, la rechute est la règle.

Il existe un autre concept sur lequel s'appuie l'utilisation des thérapies ciblées, c'est celui de la létalité conditionnelle ou *synthetic lethality* dans lequel 2 oncogènes sont impliqués. L'inhibition de l'un ou de l'autre séparément n'a pas ou peu d'effet alors que l'inhibition simultanée des deux stoppe efficacement la croissance et la prolifération cellulaire **(11)**. Ce concept est par exemple à la base de la sélection des patients traités par Tyrosines Kinases anti-EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*).

L'adénocarcinome bronchique est – avec le mélanome – le cancer solide dans lequel le plus de mutations accessibles à un traitement ciblé ont été identifiées. La recherche et l'identification de ces altérations par biologie moléculaire est donc essentielle dans la prise en charge de ces patients. Cela permet de donner le traitement le plus adapté à chacun en fonction du profil moléculaire de sa tumeur. On voit bien ici la tendance à la personnalisation de la prise en charge qui ne fera que s'accentuer lors des prochaines années.

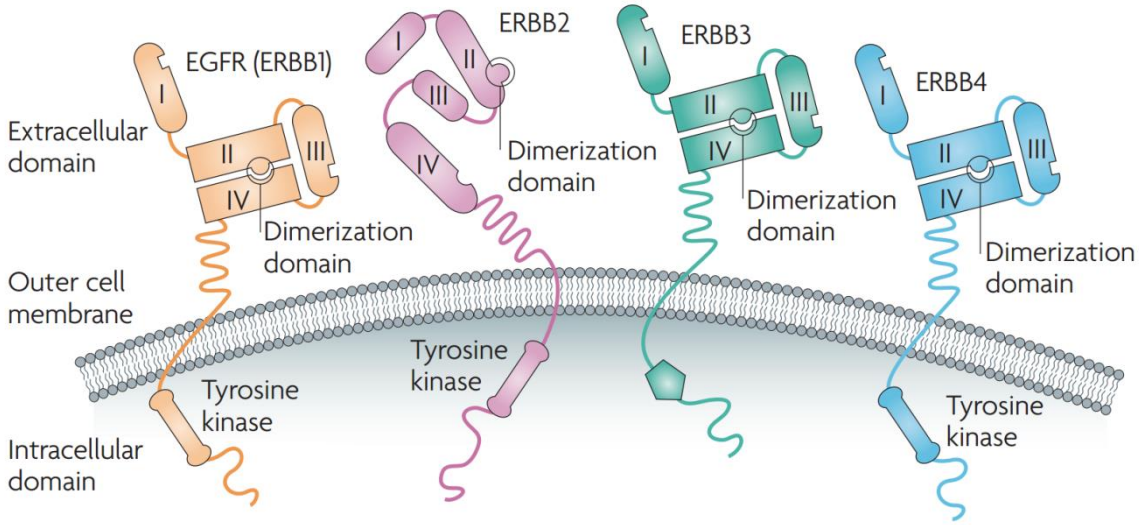
Actuellement, en France, la recherche d'altération moléculaire est préconisée dans le cadre de la prise en charge de patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules histologiquement NOS, adénocarcinome ou éventuellement carcinome épidermoïde chez les patients non-fumeurs. De plus, la tumeur ne doit pas être accessible à un traitement loco-régional **(12)**. Selon l'INCa : « La recherche systématique des mutations et translocations suivantes EGFR, KRAS, B-Raf, HER2 et ALK est recommandée » en France. D'autres mutations sont également intéressantes à rechercher car pouvant également être accessible à un traitement, c'est le cas de RET, MET et ROS1.

Voici quelques mutations d'intérêt dans le cancer broncho-pulmonaire primitif.

I.1.3.1 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

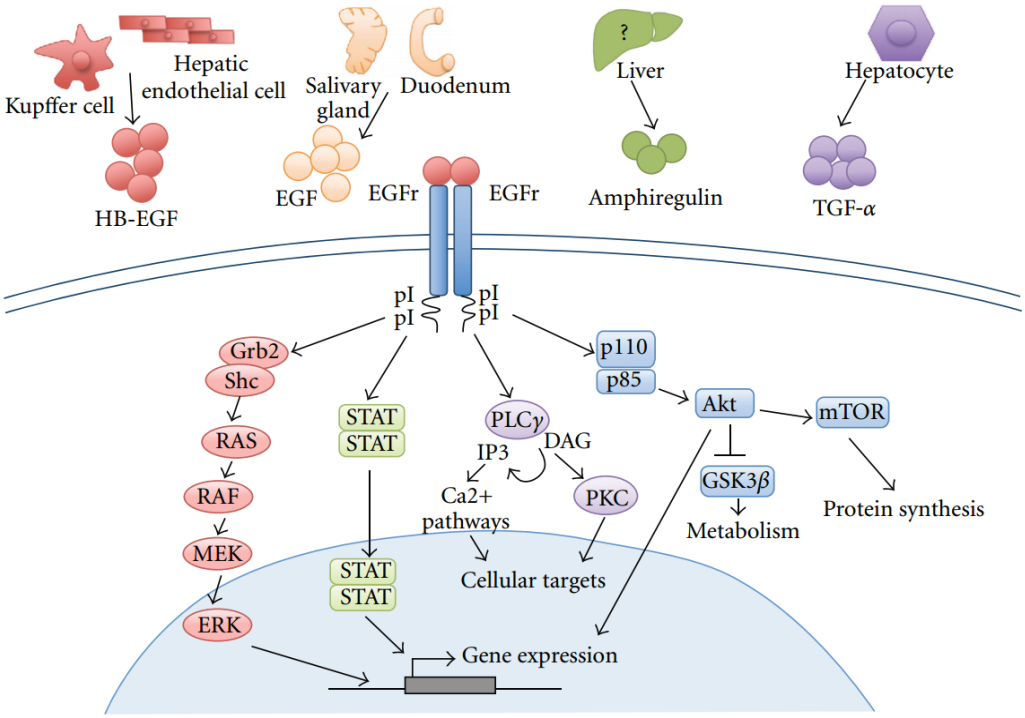
Le récepteur du facteur de croissance épidermique est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase de la famille des récepteur HER, plus précisément il appartient au type HER1/Erb1. Les récepteurs HER sont caractérisés par leur structure en trois parties, un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire siège de l'activité tyrosine-kinase (**Figure I-2**)

Figure I-2 : Récepteurs HER (13)



La liaison d'un ligand au domaine extracellulaire entraine un changement conformationnel permettant l'homodimérisation ou l'hétérodimérisation du récepteur entrainant la phosphorylation de la tyrosine-kinase à l'origine de l'activation des voies de signalisations sous-jacentes fortement impliquées dans la survie, la résistance à l'apoptose, la différenciation, l'angiogenèse, la migration et la prolifération cellulaire (**Figure I-3**)

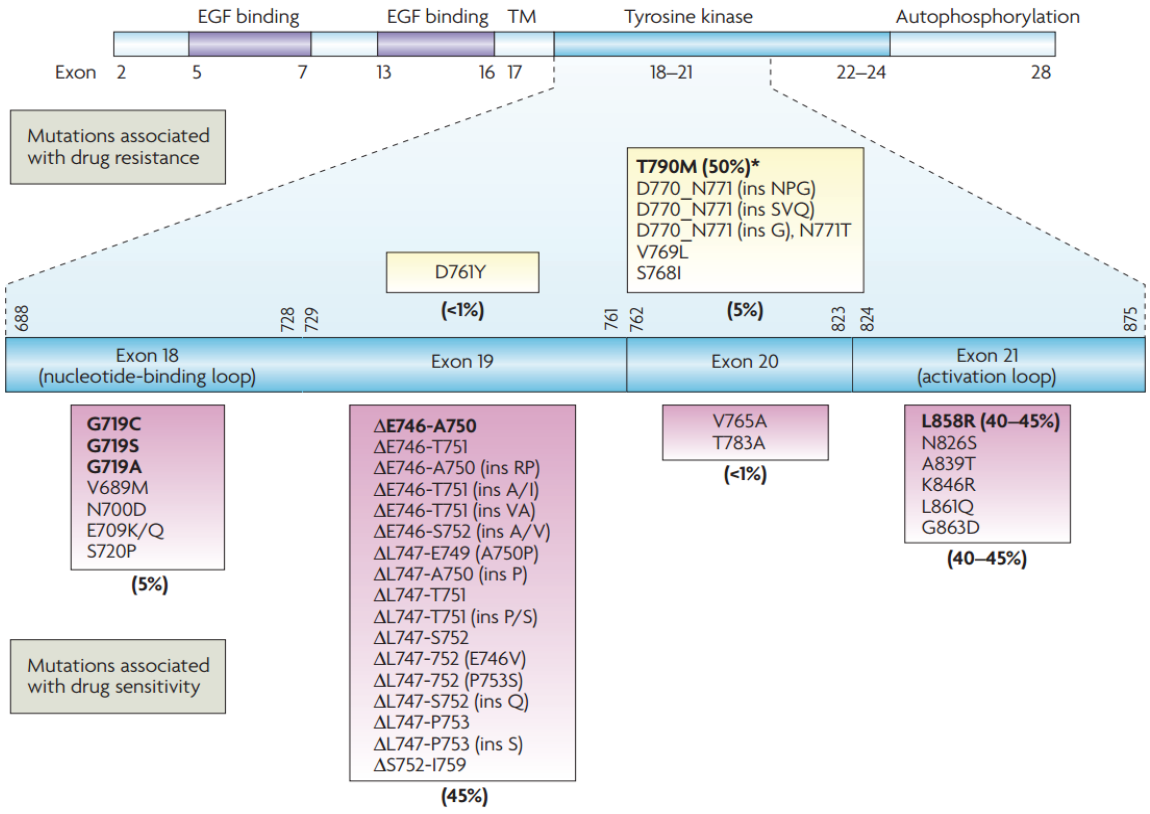
Figure I-3 : Principales voies de signalisations activées par l'EGFR (14)



Le gène de l'EGFR est situé au niveau du chromosome 7, il est surexprimé dans 40 à 80% des cancers bronchiques non à petites cellules.

De nombreuses mutations de la région codant pour la tyrosine-kinase ont été identifiées, entrainant une activation constitutionnelle de la tyrosine-kinase intracellulaire et des voies de signalisations sous-jacentes indépendante de l'activation par des ligands. Ce mécanisme abouti à la survie et à la prolifération incontrôlée de la cellule devenue tumorale. Les mutations les plus fréquentes siègent au niveau de l'exon 21 (mutations ponctuelles) et de l'exon 19 (délétions) (**Figure I-4**).

Figure I-4 : Principales mutations du domaine tyrosine-kinase du gène EGFR (15)



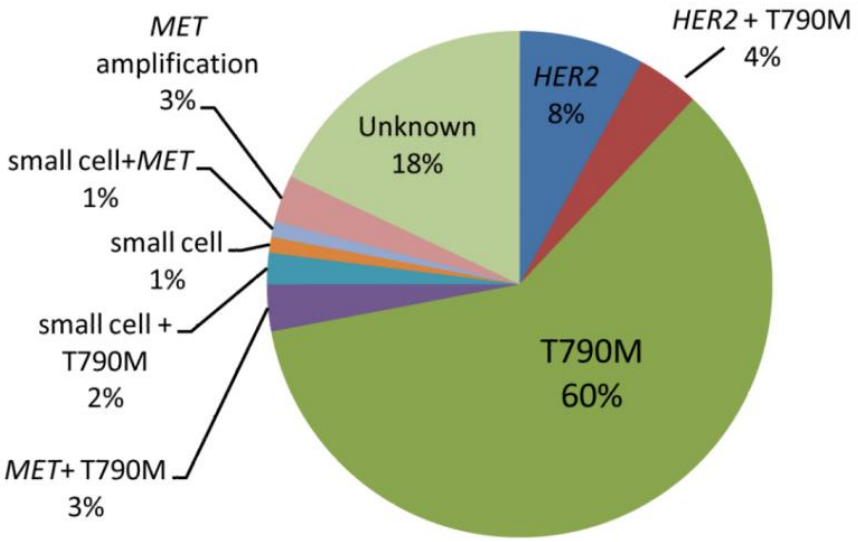
Les thérapies ciblées anti-EGFR sont des inhibiteurs de tyrosine-kinase développées spécifiquement pour se fixer sur le site de fixation de l'ATP (Adénosine triphosphate) de la tyrosine-kinase intramembranaire et inhiber de manière compétitive son activation par phosphorylation.

Sous la pression thérapeutique des thérapies ciblées inhibitrices de la tyrosine-kinase de l'EGFR, des mécanismes d'échappement se mettent en place et aboutissent à la résistance au traitement se traduisant cliniquement par une progression de la maladie. Tous les mécanismes ne sont pas encore connus mais on

retrouve aujourd'hui chez plus de la moitié des patients résistants au traitement l'apparition d'une mutation au niveau de l'exon 20 : la mutation T790M.

Il existe également des mutations au niveau du gène de l'HER 2 (principal dimère de l'EGFR), des amplifications de MET et des transformations en cancer bronchique à petites cellules. Dans 15 à 20% des cas, le mécanisme n'est pas encore clairement identifié (**Figure I-5**)

Figure I-5 : Profil des mécanismes de résistance acquise aux Inhibiteurs de tyrosine-kinase EGFR (16)



I.1.3.2 KRAS

C'est une des mutations *driver* parmi les plus fréquemment rencontrées dans les cancers bronchiques non à petites cellules, notamment les adénocarcinomes. Elle est associée au tabagisme et à l'origine caucasienne.

La protéine RAS a un rôle important dans la croissance, la différenciation et l'apoptose cellulaire, elle est au centre d'une voie de signalisation activée notamment par l'EGFR, mais elle peut également interagir avec d'autres voies d'aval de l'EGFR (MAPK, STAT, PI3K, etc.) s'affranchissant ainsi de son activation. Elle est active lorsqu'elle est liée au GTP (Guanosine triphosphate), les altérations moléculaires au niveau du gène KRAS altère l'activité GTPase intrinsèque de la protéine KRAS induisant une activation permanente.

Actuellement, il n'y a pas sur le marché de thérapie ciblée dirigée contre cette mutation. Des essais cliniques de phase 2 et 3 sont actuellement en cours. Pourtant, son identification dans les prélèvements tumoraux est intéressante pour deux raisons. Premièrement, elle a été identifié comme facteur de mauvais pronostic dans le sous-groupe des adénocarcinomes **(17)**. Ensuite cette mutation et la mutation de l'EGFR sont mutuellement exclusives suggérant des mécanismes similaires dans le processus de carcinogénèse. Ainsi, et c'est là qu'intervient le concept de létalité conditionnelle, le blocage de la voie de l'EGFR n'aboutira au blocage du processus tumoral qu'à la condition que la voie de KRAS ne soit pas activée. Autrement dit, un patient qui présente une tumeur avec une mutation KRAS – et donc une activation de la voie KRAS – ne pourra bénéficier de l'effet d'une thérapie ciblée sur l'EGFR.

I.1.3.3 ALK (Activin Receptor-Like Kinase)

Comme l'EGFR, il s'agit d'un récepteur à activité tyrosine-kinase initialement décrit dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. L'altération moléculaire est alors une fusion du gène de la tyrosine-kinase (sur le chromosome 2) avec le gène de la nucléoplasmine. En 2007, une fusion (ou translocation) de ce gène avec le gène EML4 (*echinoderm microtubule associated protein-like 4*) est mise en évidence dans le cancer bronchique non à petites cellules **(18)**. Il s'agit d'une altération *driver oncogenic* retrouvée essentiellement chez les patients non-fumeurs porteurs d'adénocarcinome et avec un statut sauvage de l'EGFR et de KRAS. Malgré sa faible prévalence (environ 5% des carcinomes bronchiques non à petites cellules), cette altération moléculaire est importante car accessible à une thérapie ciblée.

I.1.3.4 BRAF

Les mutations de cette sérine-thréonine kinase ont été décrites en premier dans le mélanome malin où elles sont retrouvées dans plus de 50% des cas et près de 90% sont de type V600E. Dans le cancer broncho-pulmonaire primitif, on les retrouve également dans une moindre mesure (< 5% des cancers bronchiques non à petites cellules), surtout parmi les adénocarcinomes chez les patients non-fumeurs, où l'altération V600E est très majoritairement présente. Le traitement ciblé développé pour le mélanome est disponible également dans cette indication dans le cadre du programme AcSe (Accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes).

I.1.3.5 Autres mutations oncogènes

La PI3K (Phosphatidylinositol-3-kinase) est une lipide-kinase dont le gène est le siège de mutations oncogènes. Les traitements spécifiques sont en cours d'évaluation.

Le HER2, de la même famille que l'EGFR, est retrouvé muté dans 2% des cancers bronchiques non à petites cellules mais également dans plusieurs autres localisations, plusieurs molécules sont étudiées dans des essais cliniques de phase 1 ou 2 actuellement pour cette indication.

Des proto-oncogènes sont également étudiés dans le carcinome épidermoïde et le cancer bronchique à petites cellules sans implication thérapeutique à ce jour

I.1.4 Classification TNM

Avant 2009, la classification des cancers broncho-pulmonaires primitifs s'appuyait sur la 6ème édition de la classification tumeurs malignes de 2002, elle-même reprenant sans modification la classification proposée en 1997 par la 5ème édition. Celle-ci était basée sur une base de données de 5319 patients diagnostiqués de cancers bronchiques non à petites cellules depuis 1975. Au vue de l'évolution de la prise en charge et de la nécessité d'une classification issue d'une base de données plus importante, l'IASCL a démarré en 1998 le *Lung Staging Project*. Ce travail aboutit en 2007 à la publication d'une étude rétrospective portant sur plus de 80 000 patients à travers le monde **(19)**, proposant une actualisation de la classification précédente (**Tableau I-4**, **Tableau I-5**). Cette classification est validée pour les

cancers non à petites cellules mais également pour les cancers à petites cellules. Elle a été intégrée à la 7ème édition de la classification des tumeurs malignes publiée en 2009 par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) **(20)**.

Tableau I-4a : Classification TNM, 7ème édition ; T

Tx		▪ Tumeur primitive non évaluable ▪ Tumeur prouvée par la cytologie bronchique, non visualisée en imagerie ou en bronchoscopie
T0		▪ Pas de tumeur primitive retrouvée
Tis		▪ Carcinome in situ
T1		▪ Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourrée par du parenchyme ou de la plèvre viscérale, ▪ Envahissement au maximum des bronches lobaires
	T1a	▪ ≤ 2 cm
	T1b	▪ > 2cm et ≤ 3 cm
T2		▪ Tumeur > 3 cm et ≤ 7 cm, ▪ Envahissement de la bronche souche à plus de 2 cm de la carène, de la plèvre viscérale ▪ Atélectasie ou pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilaire mais n'intéressant pas tout le poumon
	T2a	▪ > 3 cm et ≤ 5 cm
	T2b	▪ > 5 cm et ≤ 7 cm
T3		▪ > 7 cm ▪ Envahissement de la plèvre pariétaleou médiastinale, de la paroi (incluant les tumeurs de l'apex), du diaphragme, du nerf phrénique, du péricarde ▪ Envahissement de la bronche souche à moins de 2 cm de la carène ▪ Atéléctasie ou pneumopathie obstructive du poumon entier ▪ Nodule tumoral dans le même lobe
T4		▪ Envahissement du médiastin, du cœur, des gros vaisseaux, de la trachée, du nerf laryngé récurrent, de l'œsophage, des corps vertébraux, de la carène ▪ Nodule tumoral dans un autre lobe homolatéral

Tableau I-4b : Classification TNM, 7ème édition ; N

Nx	▪ Adénopathies régionales non évaluables
N0	▪ Absence d'adénopathies régionales
N1	▪ Adénopathies péribronchique, hilaires, intrapulmonaires
	▪ Envahissement ganglionnaire par extension directe
N2	▪ Adénopathies dans le médiastin homolatéral ou en sous-carénaire
N3	▪ Adénopathies dans le médiastin controlatéral, hilaires controlatérales, sus-claviculaires, scalèniques

Tableau I-4c : Classification TNM 7ème édition ; M

M0	▪ Pas de métastases à distance
M1	▪ Métastases à distance
M1a	▪ Nodule tumoral dans le poumon controlatéral
	▪ Nodule pleural
	▪ Epanchement malin pleural et/ou péricardique
M1b	▪ Métastases hors du poumon (adénopathies cervicales incluses)

Tableau I-5 : Classification TNM 7ème édition ; Stades

Occult Carcinoma	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	any T	N3	M0
Stade IV	any T	any N	M1a, b

I.1.5 Facteurs de risque

I.1.5.1 Tabac

L'association entre le tabac et le cancer du poumon a été mis en évidence dès les années 1950 **(21,22)**. Il s'agit du premier facteur de risque en cause dans le cancer broncho-pulmonaire primitif qu'elle que soit l'histologie **(23)**. Il n'y a pas de seuil minimal d'exposition en dessous duquel on retrouve une innocuité, de plus on sait que c'est plus la durée d'exposition que la quantité totale de tabac consommée qui est l'élément le plus important **(24)**. L'âge du début de consommation est aussi à prendre en compte. En effet, moins il est élevé, plus le risque relatif de cancer pulmonaire est important **(25)**. La fraction des cancers broncho-pulmonaires primitifs associés au tabac est de plus de 90% chez les hommes et de plus de 80% chez les femmes **(23)**

La fumée de tabac contient plus de 7000 substances chimiques dont plus de 60 sont des cancérigènes avérés ou suspectés. Parmi eux, on peut noter les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les amines aromatiques, les nitrosamines, les chlorures de vinyle ou le formaldéhyde **(26)**. Leur effet carcinogène est potentialisé par les autres composés présents dans la fumée de combustion. A chaque inhalation, des altérations de l'ADN sont causées, l'exposition répétée induit le débordement des mécanismes de réparation de l'ADN et l'apparition d'altération moléculaires court-circuitant les mécanismes normaux de régulation de la cellule. En plus de la genèse tumorale, le tabagisme a également pour effet de favoriser la croissance tumorale après l'apparition de la maladie et de diminuer l'efficacité des traitements spécifiques. Ainsi, les patients atteints de cancer bronchique à petites cellules qui

continuent de fumer après le diagnostic ont une majoration du risque de décès toute cause et du risque de décès spécifique **(27)**. La qualité de vie est également négativement impactée par la poursuite du tabagisme **(28)**.

Les modalités de consommation de tabac influent sur le type de cancer qui va en résulter. Ainsi, l'usage de cigarettes sans filtre est surtout lié à l'apparition de carcinomes épidermoïdes plutôt proximaux. Au contraire, l'ajout de filtre, en favorisant les particules plus fines, les nitrosamines et en provoquant des inhalations plus profondes et plus prolongées, induit préférentiellement des adénocarcinomes périphériques. D'ailleurs, la présence ou non d'un filtre, quelque soit le type de filtre de la cigarette (légère, ultra-légère) ne modifie pas le risque de cancer broncho-pulmonaire primitif **(29)**.

Le comportement tabagique est le résultat, en plus du contexte social et culturel, de l'action de la nicotine sur le système nerveux central. En effet, cette molécule est fortement addictive, l'inhalation permet des concentrations artérielles très élevées renforçant son caractère addictif. C'est une substance psychoactive qui se lie au niveau des récepteurs cholinergiques nicotiniques du système nerveux central. Elle a pour effet une augmentation de la vigilance et de la concentration, une augmentation du rythme cardiaque, de la pression artérielle, une diminution de l'appétit et une perte de poids.

Le tabagisme passif ou secondaire a été également reconnu comme cancérigène certain par l'IARC en 2004 **(26)**. De nombreuses études ont permis de faire le lien entre le tabagisme passif et le cancer broncho-pulmonaire primitif **(30)**.

I.1.5.2 Expositions professionnelles et domestiques

Le cancer broncho-pulmonaire primitif est la localisation la plus fréquente parmi les cancers secondaires à une exposition professionnelle. En France, on estime que 10% à 25% des cancers broncho-pulmonaires primitifs sont d'origine professionnelle **(31)**. On peut citer :

Les substances minérales et notamment l'amiante qui est responsable de plus de 1000 nouveaux cas par an en France. Cette dernière est classée cancérigène certain par l'IARC et donne lieu à une indemnisation dans le cadre des tableaux des maladies professionnelles pour une exposition d'au moins 10 ans. On note également dans ce groupe la silice.

Les substances organiques comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les fumées de moteur diesel qui ont été reconnues comme cancérigènes certains par l'IARC en 2012.

Les métaux dont l'arsenic, le béryllium, le cadmium, le cobalt, le chrome ou le nickel.

Les rayonnements ionisants et notamment le radon, gaz radioactif naturel.

Et le tabagisme passif.

Certains métiers sont incriminés sans que l'exposition précise soit mise à jour comme les métiers de la peinture et de la soudure.

Les causes professionnelles de cancers respiratoires sont actuellement étudiées en France par l'étude ICARE qui est une étude cas-témoin regroupant plus de 3000 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire primitif **(32)**

L'exposition au tabagisme multiplie les risques liés à une exposition professionnelle, d'autre part le sexe féminin est un facteur de risque de susceptibilité aux carcinogènes environnementaux.

Enfin, les expositions domestiques sont dominées par le tabagisme passif, mais on peut également citer la pollution aérienne, le radon, les vapeurs d'huiles de cuisson (notamment en Asie) et l'exposition à la biomasse et au feu de bois **(33)** très importante dans les pays en voie de développement et à La Réunion. D'autres sont discutés comme les oestroprogestatifs.

I.1.5.3 Autres facteurs de risque

Plusieurs études mettent en évidence une augmentation du risque de cancer pulmonaire chez les patients présentant une histoire familiale, quel que soit le statut tabagique, allant dans le sens d'une composante génétique dans la genèse du cancer broncho-pulmonaire primitif. Il existe également certains syndromes génétiques associés au cancer broncho-pulmonaire primitif comme le syndrome de Bloom et Werner. Beaucoup de régions de l'ADN sont étudiées, intervenant dans la réparation de l'ADN, le métabolisme et l'élimination des particules de la fumée de tabac ou la régulation du cycle cellulaire

Le sexe féminin est un facteur de risque de cancer broncho-pulmonaire primitif lié à une addiction oncogénique. Par contre, il n'est pas encore établi si il induit une plus

ou moins grande susceptibilité aux carcinogènes du tabac par rapport au sexe masculin. Les études sur le sujet présentent des résultats contradictoires.

De nombreuses études ont porté sur l'alimentation, il semble exister un effet protecteur de la consommation de fruits et légumes, et d'aliments contenant des flavonoïdes (thé, agrumes, chocolat noir, vin rouge). Le taux sanguin bas de vitamines A, C et E est associé à une augmentation du risque, pourtant de larges études prospectives ont montré une augmentation du risque lors de la supplémentation notamment de vitamine A qui n'est, de ce fait, pas recommandée. L'apport abaissé en minéraux ne semble pas associé à un surisque. Enfin, la viande rouge, les produits laitiers, les graisses saturées, les lipides, la charcuterie et les produits fumés sont suspectés d'augmenter le risque de cancer broncho-pulmonaire primitif **(34)**.

L'obésité augmente le risque de survenue de nombreux cancers, dans le cancer broncho-pulmonaire primitif, l'effet de l'indice de masse corporelle (IMC) est encore sujette à controverse. En effet, les études sur le sujet sont contradictoires et retrouvent soit une augmentation du risque, soit aucun effet voir un effet protecteur. Il existe un gros facteur confondant, le tabac, qui entraine un amaigrissement lors de la consommation ou une prise de poids à l'arrêt. Une méta-analyse récente va dans le sens d'une diminution du risque avec l'augmentation de l'IMC **(35)**. Cependant ces résultats restent discutés devant les nombreux facteurs de confusion.

L'âge supérieur à 65 ans, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), la fibrose pulmonaire idiopathique a également été associés à un sur-risque.

Enfin, les infections sont débattues comme cause d'apparition des cancers broncho-pulmonaires primitifs, notamment les virus HPV, BK virus, JC virus, CMV), le virus EBV a montré une forte association avec une forme rare de cancer en Asie : le carcinome *lymphoepithelioma-like*. Une association entre sérologie positive à *Chlamydia pneumoniae* et augmentation du risque a été retrouvée sans que les mécanismes soient clairement identifiés. Cette association a également été retrouvée pour le VIH et la tuberculose pulmonaire.

I.1.6 Dépistage

Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire primitif est une question difficile. En prenant en compte que le diagnostic tardif est une des causes du mauvais pronostic de cette pathologie, le dépistage précoce apparait comme une piste très intéressante pour augmenter la survie des patients concernés.

La radiographie thoracique a montré son inefficacité pour le dépistage des nodules **(36,37)** contrairement au scanner *low-dose* qui a obtenu un résultat positif pour le critère de survie global dans la large étude NLST **(38)**. Mais au prix de nombreux faux positifs (96.4%), près de 220 patients devaient être évalués pour éviter un décès par cancer broncho-pulmonaire.

Actuellement, selon l'HAS : « Au vu de l'analyse critique des essais contrôlés randomisés sur le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par tomodensitométrie thoracique à dose de rayons X qualifiée de faible et au regard des critères justifiant la mise en place d'un dépistage définis par l'OMS et actualisés par l'ANAES/HAS en

2004, la HAS considère que les conditions de qualité, d'efficacité et de sécurité nécessaires à la réalisation du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par tomodensitométrie thoracique à dose de rayons X qualifiée de faible chez des personnes fortement tabagiques ou l'ayant été ne sont pas réunies en France en 2016 » **(39)**.

Il peut être proposé chez les patients considérés comme à haut risque (> 30 PA et > 55 ans et < 75 ans) de manière individuelle, par scanner *low-dose* annuel pendant 3 ans. Il est également recommandé chez les travailleurs à haut risque **(40)**.

I.1.7 Prise en charge

La prise en charge du cancer broncho-pulmonaire primitif est relativement bien codifiée. Du fait de l'avancée rapide de la recherche dans le domaine de l'oncologie, elle est en constante évolution. Actuellement, il existe un référentiel national édité par l'INCa **(12,41)**. Des recommandations ont également été rédigées à un niveau européen par l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) **(42–48)**. Enfin les recommandations nord-américaines sont publiées par l'ASCO (*American Society for Clinical Oncology*) **(49–52)**.

On distingue généralement deux types de prise en charge spécifique. La prise en charge curative où l'on va rechercher une guérison complète. Cela est envisageable dans les stades localisés de cancers broncho-pulmonaires primitifs, hors cancers bronchiques à petites cellules, c'est-à-dire limités au thorax. Ils seront alors accessibles à un traitement local radical comme la chirurgie ou la radiothérapie, on

peut également citer la radiofréquence. D'une manière générale seront concernés les patients dont la tumeur est classée stade IIIA maximum. Plus marginalement, on pourra également inclure dans ce groupe les patients qui présentent jusqu'à 3 métastases cérébrales – accessibles à un traitement radical – ou 1 métastase surrénalienne. Evidemment, ces traitements agressifs ne seront proposés qu'à des patients dont l'état général et le terrain seront compatibles. Enfin, pour augmenter les chances de guérison, de la chimiothérapie – néo-adjuvante, adjuvante ou concomitante – pourra être proposée dans certains cas.

La prise en charge palliative va concerner les patients diagnostiqués à un stade localement avancé, métastatique, ou présentant un cancer broncho-pulmonaire à petites cellules ou dont l'état général est incompatible avec un traitement curatif. Il repose essentiellement sur un traitement spécifique systémique : la chimiothérapie, quand l'état général le permet. Y seront associé la prise en charge symptomatique et les soins de support.

I.1.7.1 Chimiothérapie

L'amélioration de la survie par la chimiothérapie par rapport aux soins de support seuls dans le cancer bronchique avancé a été démontrée il y a plus de 20 ans **(53,54)**. Actuellement, les sels de platines sont les piliers du traitement par chimiothérapie des cancers bronchiques. En association avec une autre molécule (pemetrexed dans l'adénocarcinome, gemcitabine dans le carcinome épidermoïde et etoposide dans le cancer bronchique à petites cellules), ils sont la base de la première ligne de chimiothérapie. Dans les stades avancés, la chimiothérapie est

proposée aux patients dont l'état général le permet, en pratique ceux dont le *performans status* selon l'échelle OMS (**Tableau I-6**) est inférieur ou égal à 2. Pour les patients avec un état général OMS 2, âgés ou présentant des comorbidités, on peut proposer une monothérapie ou une adaptation des doses.

Tableau I-6 : Echelle OMS (55)

0	▪ Activité normale, sans modification par rapport à celle précédent la maladie
1	▪ Diminution des activités physiques mais vie ambulatoire normale, peut accomplir un travail non ou peu physique
2	▪ Activité ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapacité de travailler, couché ou assis moins de 50% du temps éveillé
3	▪ Capable de prendre soins de soi de manière limitée, couché ou assis plus de 50% du temps éveillé
4	▪ Incapacité totale, 100% du temps couché ou assis
5	▪ Décés

A l'issu d'une première ligne avec réponse objective, il peut être discuté une maintenance. La maintenance par pemetrexed dans le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde a montré une augmentation de la survie globale **(56)**. L'erlotinib a une AMM en maintenance du cancer bronchique non à petites cellules et le pemetrexed également mais seulement pour le non épidermoïde.

Dans les stades curables de cancer bronchique non à petites cellules, une chimiothérapie est envisageable en néo-adjuvant dans le but d'atteindre une diminution de la masse tumorale, voire une stérilisation de certains sites ganglionnaires entrainant un véritable *down-staging* et augmentant ainsi les chances de succès d'un traitement radical. Le bénéfice sur la survie globale est de 5% à 5

ans **(57)**. La chimiothérapie adjuvante a montré un bénéfice de survie à 5 ans de 4.2% et jusqu'à 8.9% pour l'association cisplatine vinorelbine utilisée majoritairement en France **(58)**. Elle est indiquée dans les tumeurs avec atteinte ganglionnaire ou ayant un diamètre supérieur à 4 cm.

I.1.7.2 Thérapies ciblées

Une thérapie ciblée est une drogue destinée à inhiber spécifiquement le produit d'un oncogène connu pour jouer un rôle clé au sein de la cellule cancéreuse **(59)**. Elle s'adressera alors, la plupart du temps, à des patients sélectionnés, notamment ceux dont la tumeur présente une addiction oncogénique.

Les deux premières thérapies ciblées utilisées dans le poumon sont le bevacizumab qui est un anticorps monoclonal anti-VEGF, anti-angiogénique et le pemetrexed qui est un antifolate ayant pour cible principale la thymidylate synthétase qui sont tous les deux indiqués en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde. Le pemetrexed est également indiqué en 2ème ligne lorsqu'il n'a pas été utilisé en première ligne.

Depuis plusieurs années, d'autres thérapies ciblées ont été développées, les inhibiteurs de tyrosine-kinase. Elles ont permis l'amélioration importante du pronostic de cette maladie sans pour autant augmenter le taux de guérison. Elles sont actuellement proposées dans le cadre de la prise en charge palliative aux patients présentant des altérations moléculaires au niveau tumoral ciblées spécifiquement par ces molécules. Il faut aussi souligner que devant un profil de tolérance meilleur que

les chimiothérapies conventionnelles et leur efficacité rapide, certains patients avec un état général altéré peuvent en bénéficier.

Ont l'autorisation de mise sur le marché française actuellement les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib ainsi que les inhibiteur de tyrosine kinase de ALK (crizotinib, ceritinib). D'autres molécules sont disponibles dans le cadre de participation au programme AcSe de l'INCa comme les inhibiteurs de tyrosine-kinase de BRAF (vemurafenib) ou le crizotinib chez les patients présentant une mutation de ROS1 et MET. Ce programme permet aux patients, chez qui l'on retrouve l'existence de mutations d'intérêt, l'accès – via l'inclusion en essai clinique – à des thérapies ciblées indiquées dans d'autres localisations tumorales ou pour d'autres types de mutations. Enfin certaines spécialités récentes ont l'autorisation de mise sur le marché au niveau européen comme l'osimertinib (inhibiteur de tyrosine-kinase de l'EGFR), le nintedanib (inhibiteur de tyrosine-kinase du VEGFR, du PDGFR et du FGFR) et le ramucirumab (Anticorps monoclonal anti VEGF) (**Tableau I-7**).

La recherche est active sur les mutations *driver oncogenic* et sur de nouvelles molécules. Beaucoup d'essais notamment de phase 2 sont en cours. Leur place dans la stratégie de prise en charge est amenée à évoluer. Ainsi il y a déjà plusieurs lignes de thérapie ciblée possible chez les patients mutés ALK ou EGFR et la question se pose des associations avec la chimiothérapie « classique », l'immunothérapie, l'articulation avec la radiothérapie.

Tableau I-7 : Les thérapies ciblées dans le cancer broncho-pulmonaire primitif

AMM française	
bevacizumab	▪ 1ère ligne des CBNPC non épidemoïdes
alimta	▪ 1ère et 2ème ligne des CBNPC non épidermoïdes
erlotinib	▪ CBNPC avec une mutation activatrice de l'EGFR ▪ 2ème ligne des CBNPC
gefitinib	▪ CBNPC avec une mutation activatrice de l'EGFR
afatinib	▪ CBNPC avec une mutation activatrice de l'EGFR
crizotinib	▪ CBNPC avec une mutation activatrice de ALK
ceritinib	▪ 2ème ligne des CBNPC avec une mutation activatrice de ALK après une 1ère ligne par crizotinib
AMM européenne	
osimertinib	▪ CBNPC avec une mutation T790M de l'EGFR
ramucirumab	▪ 2ème ligne des CBNPC en association avec docetaxel
nintedanib	▪ 2ème ligne des adénocarcinomes en association avec docetaxel
Programme AcSé	
vemurafenib	▪ CBNPC avec une mutation activatrice BRAF
crizotinib	▪ CBNPC avec une mutation activatrice ROS1

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

Une nouvelle classe de thérapie ciblée émerge actuellement et repose sur le concept de la tolérance immunitaire des tumeurs : l'immunothérapie. Brièvement, certaines molécules de surface exprimées par les cellules tumorales seront ciblées, les lymphocytes ou les cellules présentatrices d'antigène qui participent à l'anergie du système immunitaire vis-à-vis de la tumeur. On les appelle les inhibiteurs de points de contrôle ou *check point inhibitor.* Il faut noter que ce type de traitement, en favorisant la réponse inflammatoire locale, modifie l'interprétation radiologique et il a fallu adapter les critères d'évaluation radiologique. Ainsi on utilise pour ces patients les critères irRC (Immune-related response criteria) **(60)**. Cette approche donne de

bons résultats et il est à prévoir un développement rapide de cette classe thérapeutique, beaucoup de molécules sont en cours de développement.

Pour l'instant, seule molécule disponible, le nivolumab, un anticorps monoclonal anti-PD1 avec une AMM européenne en 2ème ligne des cancers bronchiques non à petites cellules, une AMM française en 2ème ligne des carcinomes épidermoïdes et dans le cadre d'essais cliniques en première ligne.

I.1.7.3 Radiothérapie

La radiothérapie a démontré son intérêt chez les patients atteints de cancer broncho-pulmonaires primitifs depuis les années 70 **(61)**. Depuis, des progrès techniques permettant une irradiation de plus en plus précise ont été réalisés. Aujourd'hui, plusieurs modalités d'irradiation sont disponibles, l'irradiation conformationnelle, la modulation d'intensité, la tomothérapie, la stéréotaxie et la protonthérapie. Elle intervient à plusieurs niveaux de la prise en charge.

Dans une stratégie curative, elle est associée à la chimiothérapie chez les patients localement avancés inopérables, ce qui inclue les cancers bronchiques à petites cellules. La dose doit atteindre 60 Grays (Gy) sur la tumeur et les adénopathies suspectes d'envahissement, avec des fractions de 2 Gy. Les études sur lesquelles se base ce protocole sont des études anciennes, l'escalade de dose était limitée par la toxicité aux organes sains. Le développement de nouvelles techniques depuis permet d'envisager des doses plus importantes au niveau du site tumoral afin d'augmenter le contrôle local en préservant les organes sains. Des études sont en

cours. Elle peut aussi être envisagée en post-opératoire dans les stades N2 avec effraction capsulaire sur pièce opératoire pour prendre en compte le risque de diffusion micrométastatique, un essai internationale est en cours.

Dans les stades précoces, pour les tumeurs isolées de petites tailles, les patients inopérables pour des raisons de comorbidités ou de capacité respiratoire limitée peuvent bénéficier de radiothérapie en condition stéréotaxique associée à une technique d'asservissement respiratoire. C'est également une option pour les métastases cérébrales des patients curables.

La radiothérapie est également une arme importante dans les prise en charges palliatives afin d'améliorer la qualité de vie et parfois la survie, à visée hémostatique, antalgique, décompressive ou pour contrôler des localisations cérébrales symptomatiques.

I.1.7.4 Soins de support

Les soins de support sont essentiels et centraux dans la prise en charge des patients cancéreux. Ils doivent être précoces dans la prise en charge. Ils prennent en compte les aspects médicaux, symptomatiques bien sûr mais également psychologiques, culturels et sociaux, incontournables pour appréhender les désirs et les besoins spécifiques du patient. Chez les patients atteint d'une maladie non curative, l'articulation avec une équipe de soins palliatifs doit se faire tôt, bien avant le stade terminal, afin de préparer et anticiper en amont les situations difficiles qui peuvent se présenter durant l'évolution de la maladie.

I.2 EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Les données internationales présentées ci-après sur le cancer ont été analysées de manière récente par quatre sources principales. Le Projet GLOBOCAN (62) de l'IARC (*International Agency for Research on Cancer*), une agence de l'OMS qui publie également *Cancer Incidence in Five Continents* qui, pour la dernière édition, couvre 370 registres dans 80 pays (63) ; la *Global Burden of Disease Cancer Collaboration* (64) initié par l'IMHE (*Institute for Health Metrics and Evaluation*) de l'université de Washington et l'étude CONCORD-2 (65) qui s'attache spécifiquement à la survie à 5 ans des cancers dans le monde.

En France, les chiffres sur le cancer broncho-pulmonaire primitif et les cancers de manière générale font l'objet de rapports réguliers par l'INCa et l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) en lien avec le réseau Francim (réseau national des registres du cancer en France). A noter également la participation des Hospices Civils de Lyon pour l'analyse statistique des données. Les derniers chiffres ont été publiés par l'InVS en 2013 et concernent l'année 2012 **(66)**. Ils ont été également rapportés dans le rapport de l'INCa de 2015 sur les cancers en France **(67)**. Enfin, l'étude KBP est une source essentielle sur l'épidémiologie spécifique du cancer broncho-pulmonaire en France en 2010 **(68)**, le service des Maladies Respiratoires du Centre Hospitalier de Saint-Pierre ayant participé à cette étude.

Pour ce qui concerne spécifiquement l'île de La Réunion, l'Observatoire Régional de la Santé Océan Indien a publié en 2015 un rapport sur le cancer à la Réunion **(69)**. L'Agence Régionale de Santé Océan Indien a également publié un rapport sur le

sujet **(70)**. Ces deux rapports s'appuient sur les chiffres du registre des cancers de 2011.

I.2.1 Incidence

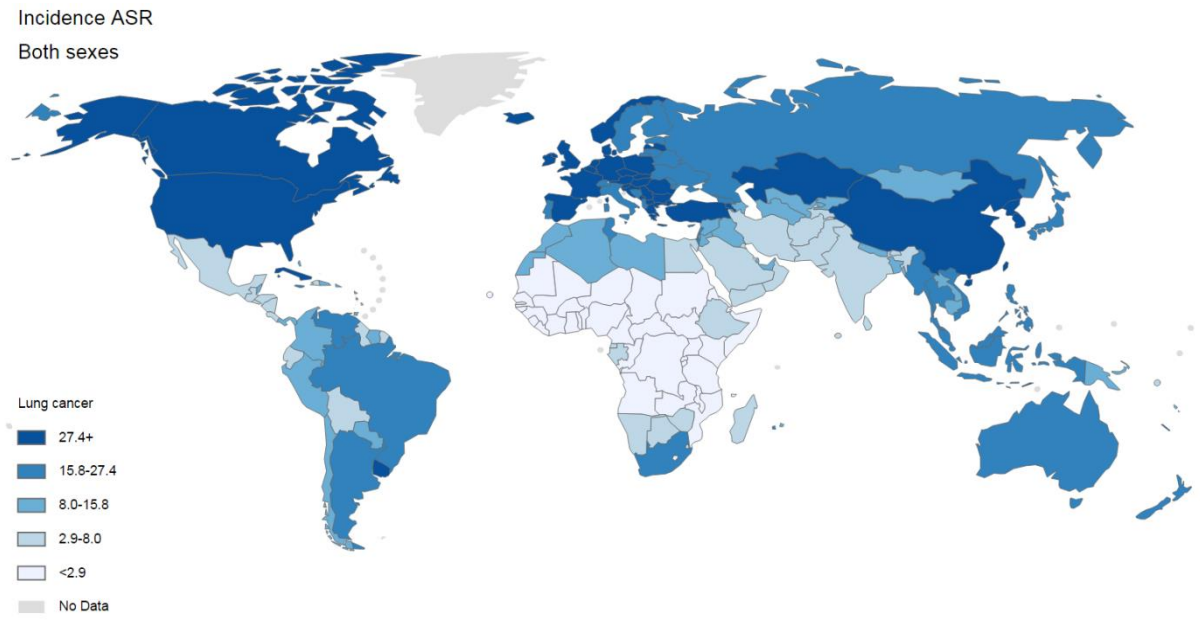
I.2.1.1 Monde

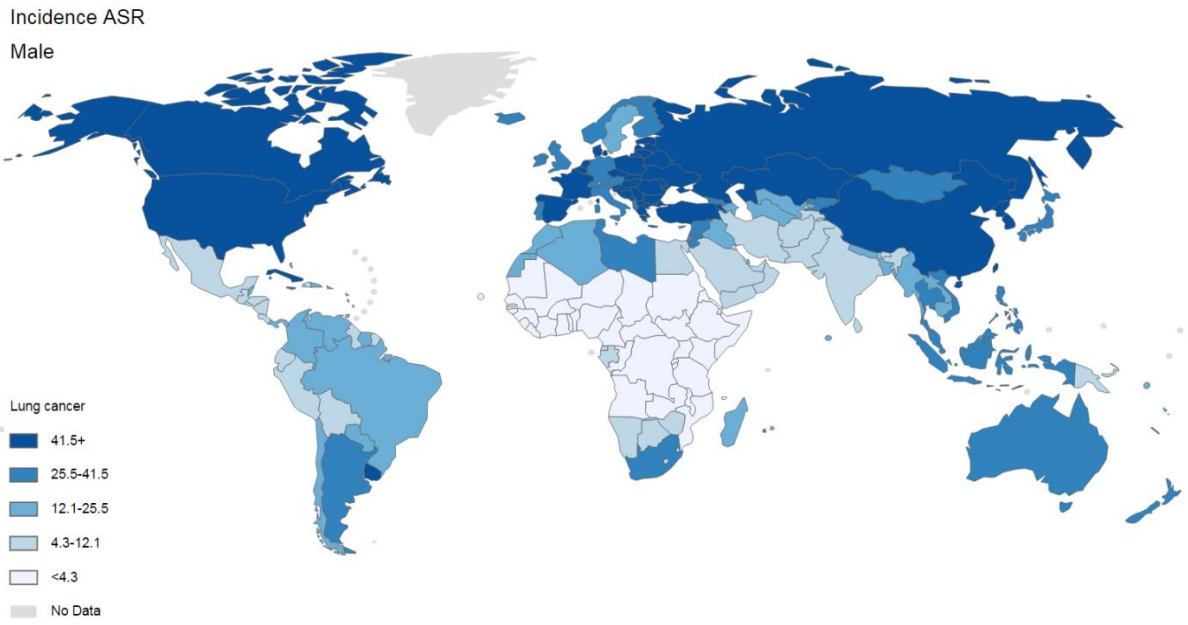
En 2013, le cancer représente 14,9 millions de cas incidents dont 1,792 millions de cancers broncho-pulmonaires primitifs (taux d'incidence standardisé à l'âge : 29,4/100 000) qui représente alors la première localisation avec le cancer du sein dans la population global, la deuxième après le cancer de la prostate chez l'homme et la troisième après le cancer du sein et du colon chez la femme. Le cancer broncho-pulmonaire primitif reste majoritaire chez les hommes avec 1,263 millions de cas incidents soit 70% et 535 000 chez les femmes soit 30%, cela représente un taux d'incidence standardisé de 45,17/100 000 chez l'homme et de 16,15/100 000 chez la femme.

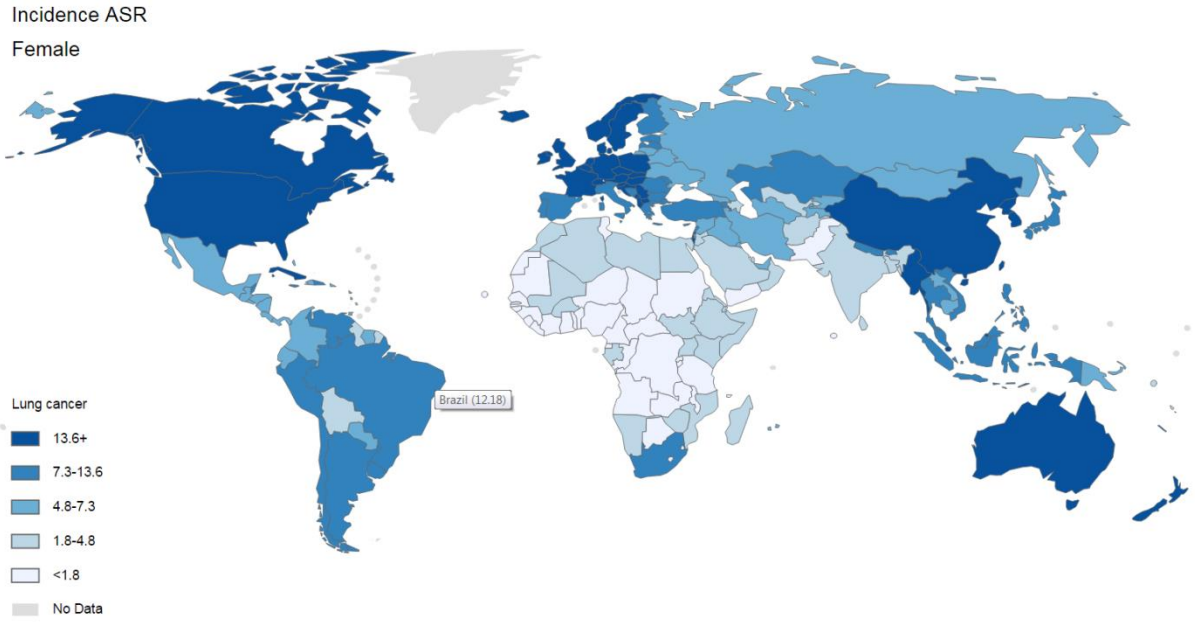
Parmi l'ensemble des cancers broncho-pulmonaires primitifs, 58% sont retrouvés dans les pays en voie de développement, notamment en Asie de l'Est qui regroupe à elle seule plus de cas incidents que l'ensemble des pays industrialisés (Figure I-8).

Le taux d'incidence standardisé est le plus élevé dans les pays industrialisés et en Asie de l'Est au contraire de l'Afrique, des pays de l'Océan Indien et de l'Amérique Centrale (**Figure I-6**).

Figure I-6 : Taux d'incidence standardisé à l'âge du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le monde en 2012 (62)

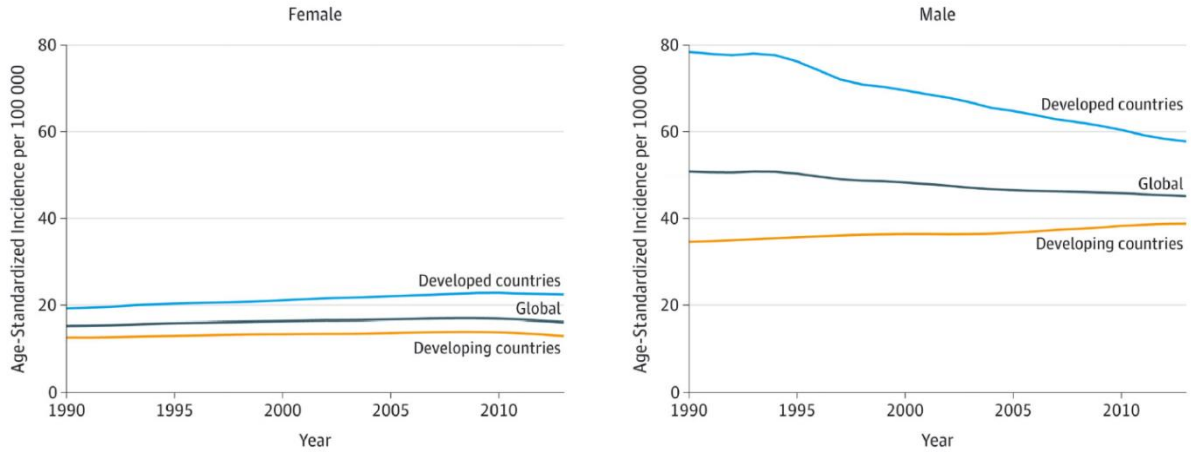






L'évolution depuis 1990 montre une baisse de l'incidence chez l'homme, résultante d'une baisse marquée dans les pays industrialisés malgré une augmentation encore en cours dans les pays en voie de développement. Chez la femme, au contraire, on constate une augmentation globale (**Figure I-7**).

Figure I-7 : Evolution du taux d'incidence standardisé du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le monde pendant la période 1990-2013 (64)

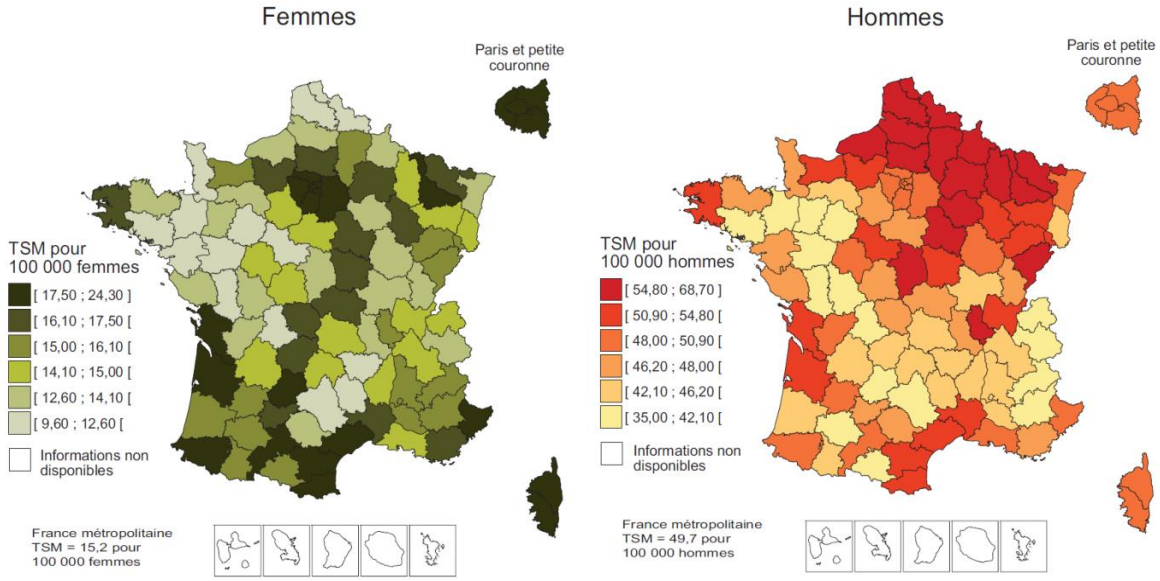


I.2.1.2 France

En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancer en France est estimé à 355 000 dont 200 000 (62%) chez l'homme et 155 000 (38%). Le cancer broncho-pulmonaire primitif concerne 39 495 cas et arrive au 4ème rang de tous les cancers, en 2ème position chez l'homme avec 28 211 cas (71%) et en 3ème position chez la femme avec 11 284 cas (29%). Le taux d'incidence standardisé à l'âge est de 51,7 pour 100 000 hommes avec un pic entre 70 et 74 ans et de 18,6 pour 100 000 femmes ce qui est supérieur aux taux mondiaux pour les deux sexes. Si on regarde l'incidence en fonction de l'âge, on note que près de la moitié des cas se déclarent avant 65 ans (44% chez l'homme et 49% chez la femme). De plus quel que soit l'âge l'incidence est plus élevée chez l'homme (**Figure I-12**). Enfin, l'âge médian set de 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme.

La répartition sur le territoire montre un gradient Nord-Sud dans la population masculine en rapport avec un gradient similaire concernant la consommation tabagique chez l'homme. Par contre, on ne retrouve pas cette répartition chez la femme. L'explication serait que l'augmentation de la consommation tabagique chez la femme est retrouvée uniformément dans toutes les catégories socio-professionnelles donc ne tenant pas compte des inégalités territoriales (**Figure I-8**).

Figure I-8 : Taux standardisés à la population mondiale d'incidence du cancer du poumon à l'échelle départementale en France métropolitaine et dans les DOM (2005-2009) (67)



Depuis les années 1980, on retrouve une tendance à la stabilité chez l'homme avec même une baisse amorcée depuis 2005 (en moyenne -0.3% par an) alors que chez la femme, l'incidence est en forte augmentation de plus de 5% par an (**Figure I-13**). Ceci est en lien avec l'évolution de la consommation tabagique au XXème siècle avec la forte augmentation du tabagisme chez la femme durant sa deuxième moitié,

alors qu'au même moment la consommation de tabac a commencé par se stabiliser puis à diminuer chez l'homme. De plus, il semblerait que le risque augmente chez les femmes à consommation tabagique égale du fait d'une plus grande sensibilité supposée aux carcinogènes du tabac ainsi que sous l'influence de certains facteurs hormonaux.

I.2.1.3 La Réunion

En 2011, le registre des cancers de La Réunion rapporte 2 195 cas de cancers dont 1 196 chez les hommes (54%, taux d'incidence standardisé : 259.1/100 000) et 999 chez les femmes (46%, taux d'incidence standardisé : 185.3/100 000). Le cancer broncho-pulmonaire primitif représente la deuxième localisation chez l'homme avec 169 cas (14.1%, taux d'incidence standardisé : 35.6/100 000) et la quatrième localisation chez la femme avec 42 cas (4.2%, taux d'incidence standardisé : 6.8/100 000). Ainsi, aussi bien chez l'homme que chez la femme, l'incidence de ce cancer semble plus faible à La Réunion qu'en métropole et même comparativement aux statistiques internationales **(69)**.

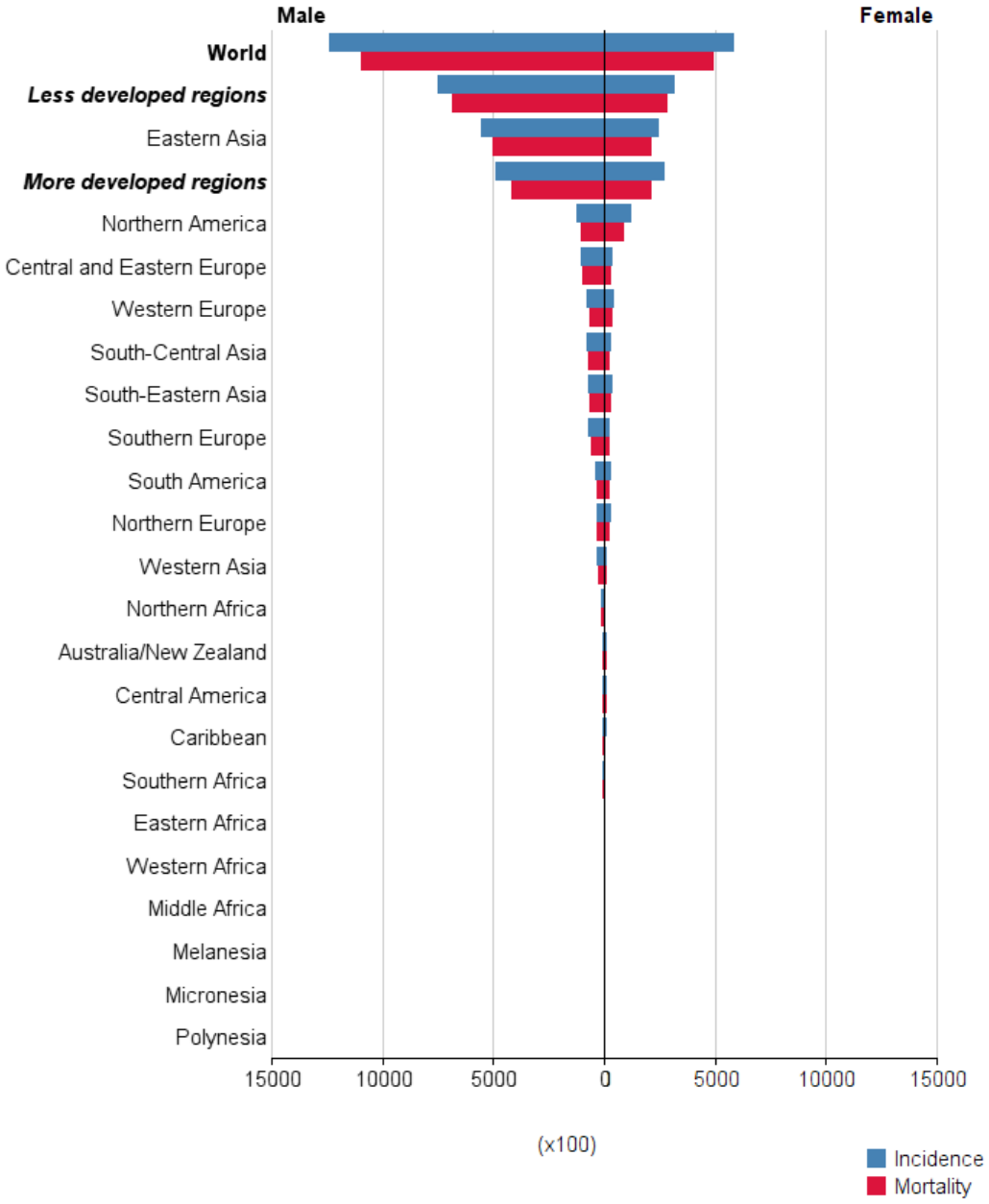
Depuis 1990, le taux d'incidence standardisé est stable chez l'homme mais augmente chez la femme de +2% chaque année ce qui est moins qu'en métropole.

I.2.2 Mortalité

I.2.2.1 Dans le monde

En 2013, la mortalité liée au cancer représente 8,2 millions de cas soit 15% des décès, ce qui en fait la deuxième cause de mortalité après les maladies cardio-vasculaires (35% des décès). Le cancer broncho-pulmonaire primitif est responsable de près de 1,6 millions de décès (taux de mortalité standardisé à l'âge : 27/100 000) soit 20% des décès par cancer dans le monde, au premier rang devant les autres localisations pour la population mondiale. A l'image de la répartition de l'incidence, 62% des décès sont dans les pays en voie de développement, l'Asie de l'Est regroupe à elle seule plus de décès que l'ensemble des pays développés (**Figure I-9**).

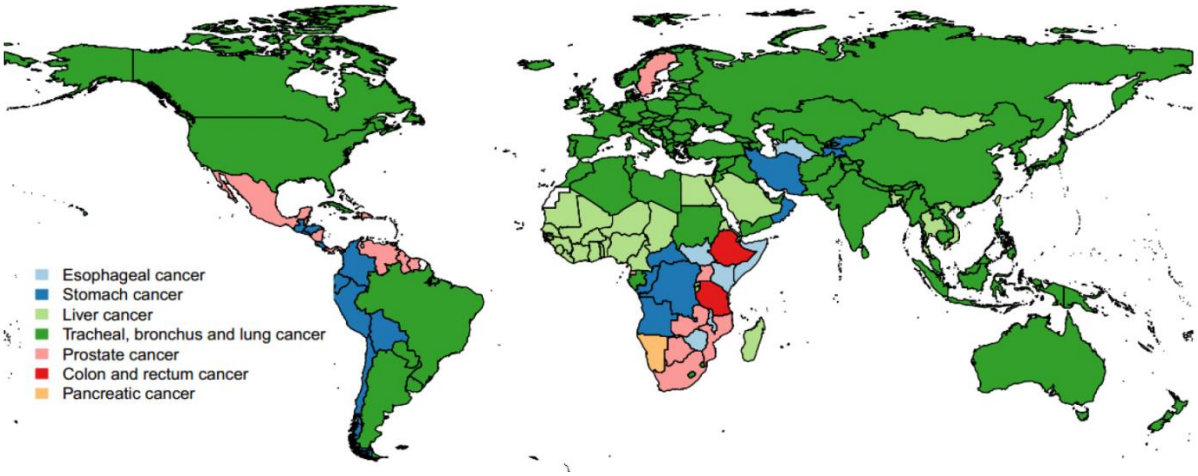
Figure I-9 : Répartition des cas incidents et de la mortalité du cancers broncho-pulmonaire dans le monde en 2012 (62)



Soixante-deux pourcent des décès par cancers broncho-pulmonaire primitif ont lieu chez l'homme soit 1.1 millions de cas et 41,9 cas pour 100 000 standardisé à l'âge. Il

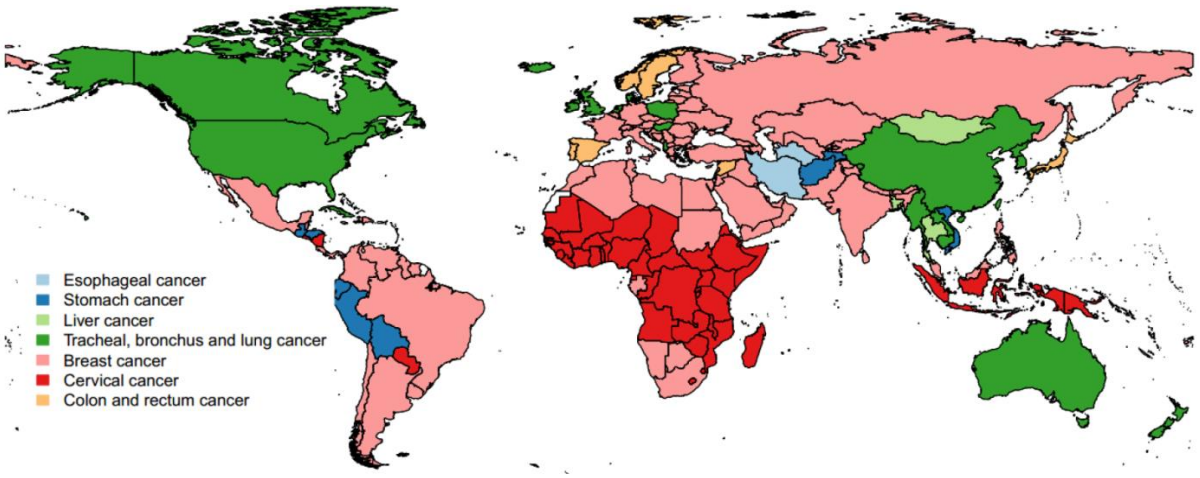
s'agit de la première cause de décès par cancer chez l'homme dans une majorité de pays (**Figure I-10**).

Figure I-10 : 1ère cause de décès par cancer dans le monde chez l'homme en 2013 (64)



Trente-huit pourcent des décès par cancer broncho-pulmonaire primitif surviennent chez les femmes soit 490 000 cas et 14,7/100 000. Il s'agit également chez la femme de la première cause de décès par cancer avec cependant une domination moins évidente puisque le cancer du sein suit de près avec 464 000 décès en 2013 et est la première localisation à l'origine de décès dans de nombreux pays (**Figure I-11**).

Figure I-11 : 1ère cause de décès par cancer dans le monde chez la femme en 2013 (64)

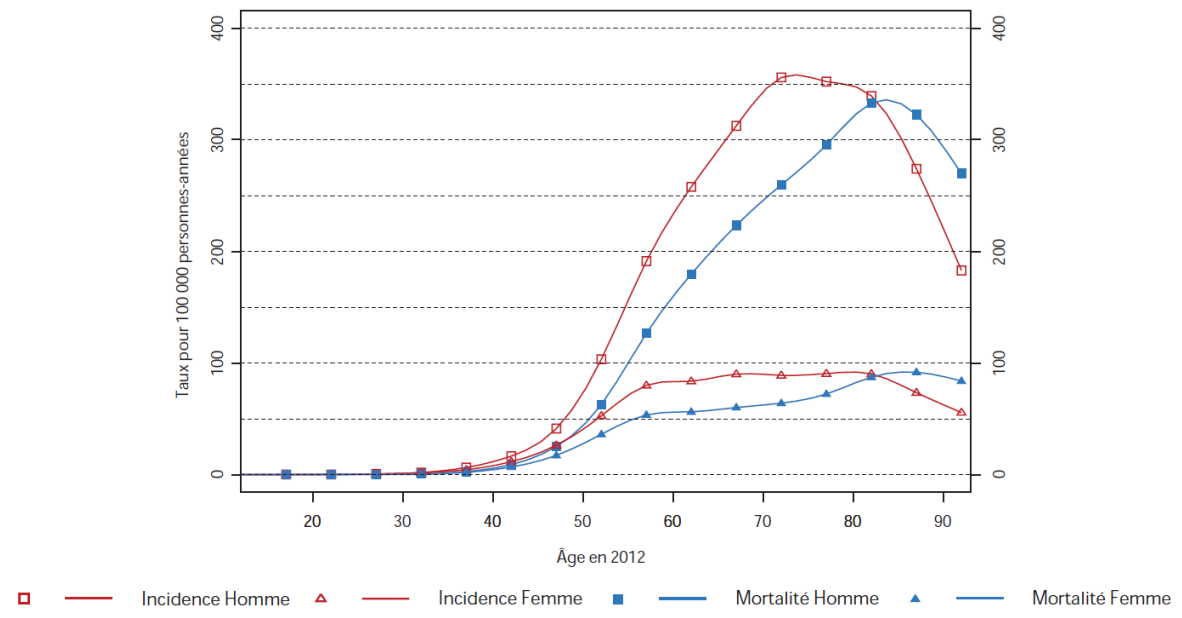


La tendance actuelle est à l'augmentation de la mortalité du cancer broncho-pulmonaire primitif notamment chez les femmes. Pourtant, l'évolution du taux de mortalité est très différente dans chaque région du monde et est intimement liée à l'histoire tabagique de chaque pays. Ainsi, le pic est passé pour certains pays et l'on observe maintenant une décroissance du taux de mortalité, essentiellement dans les pays occidentaux. Même chez les femmes qui ont une histoire tabagique traditionnellement décalée par rapport à celle des hommes. Alors que de nombreux pays continuent à voir l'incidence du cancer broncho-pulmonaire primitif augmenter aussi bien chez les hommes que chez les femmes, en majorité dans les pays en voie de développement.

I.2.2.2 France

En 2012, on estime le nombre de décès par cancer à 184 000 dont 29 949 pour le cancer broncho-pulmonaire primitif soit 16.3% devant le cancer colorectal (9.6%) et du sein (6.5%). La mortalité est faible avant 50 ans et augmente ensuite avec un âge médian de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme (**Figure I-12**).

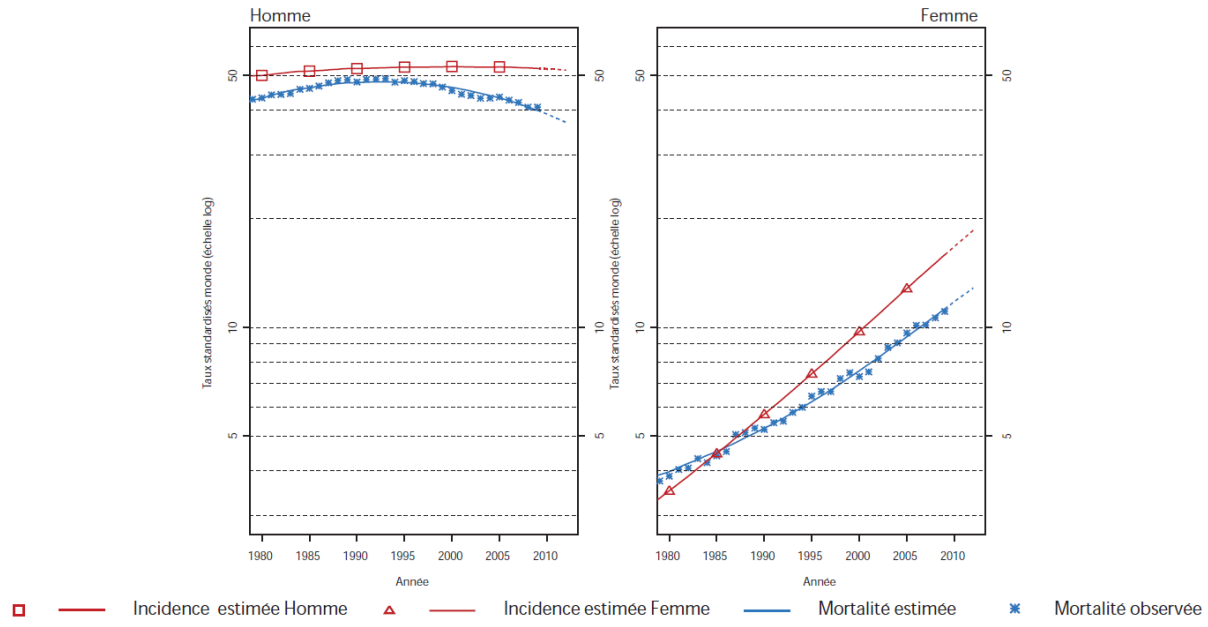
Figure I-12 : Incidence et mortalité du cancer broncho-pulmonaire primitif par âge en France en 2012 (66)



Chez l'homme, on retrouve 21 326 décès soit 71,2% des décès par cancer broncho-pulmonaire primitif avec un taux de mortalité standardisé à l'âge de 37/100 000. Chez la femme, il y a eu 8623 décès en 2012 soit 28.8% de la mortalité totale, taux de mortalité standardisé à l'âge : 12,9/100 000.

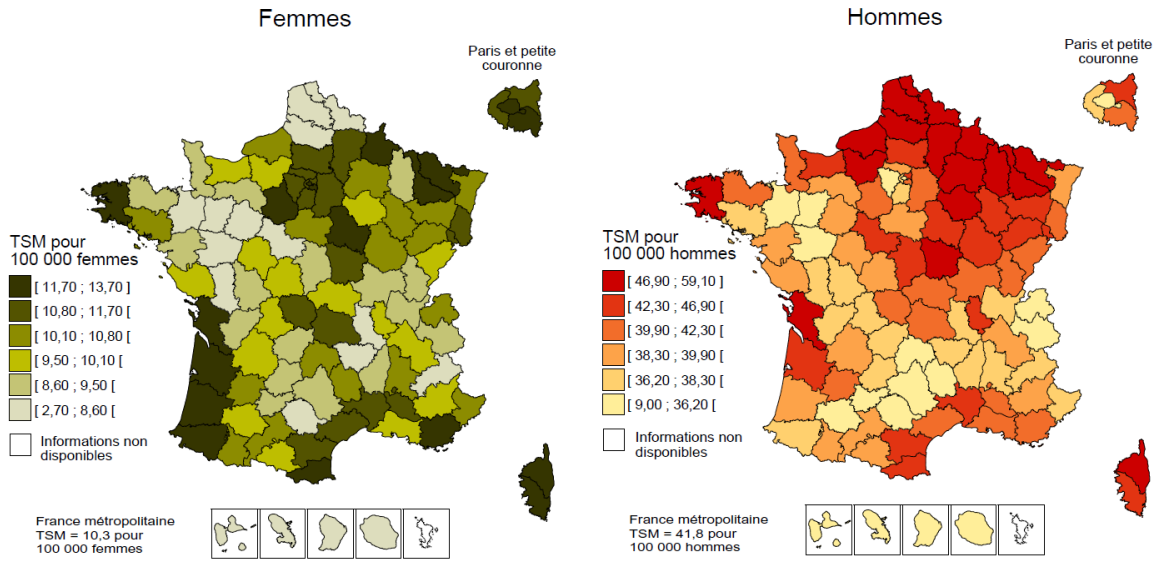
Corrélée de manière étroite à l'incidence, la mortalité a augmenté depuis les années 1950. Il faut faire la distinction en fonction des sexes, chez l'homme le pic de mortalité a été atteint au tout début des années 90 avec un taux maximal de 47,7 en 1990. Depuis on constate une diminution qui semble s'accélérer. Au contraire, chez la femme, la mortalité augmente depuis les années 1970 et connait une accélération depuis le début du XXIème siècle (**Figure I-13**). Elle n'a pas encore atteint son pic contrairement à d'autres pays industrialisés comme les Etats-Unis ou l'Australie.

Figure I-13 : Tendance chronologique d'incidence et de mortalité du cancer broncho-pulmonaire primitif en France depuis 1980 (66)



Comme pour les taux d'incidence et pour les mêmes raisons, on retrouve un gradient Nord-Sud chez les hommes mais pas chez les femmes (**Figure I-14**)

Figure I-14 : Taux standardisés à la population mondiale de mortalité par cancer du poumon à l'échelle départementale en France métropolitaine et dans les DOM (2005-2009)(67)



I.2.2.3 La Réunion

En 2011, sont recensés 990 décès par cancer soit 25% des décès, parmi eux, 185 sont secondaires à un cancer broncho-pulmonaire primitif (soit 18,7% des décès par cancer, taux standardisé de mortalité : 38,2/100 000). Chez l'homme, ce cancer représente 143 décès (soit 23,4% des décès par cancer chez l'homme, taux standardisé de mortalité : 69,6/100 000), chez la femme, 42 cas (soit 11.1%, taux standardisé de mortalité : 15,0/100 000). En terme de mortalité, il s'agit du premier cancer chez l'homme et du deuxième chez la femme après le cancer du sein. Par rapport à l'épidémiologie nationale mais aussi mondiale on retrouve une surmortalité marqué chez l'homme, plus discrète chez la femme **(69)**.

I.2.3 Histologie

Historiquement, le carcinome épidermoïde était le sous-type histologique prédominant au niveau mondial. Aujourd'hui, il a été rattrapé voir dépassé par l'adénocarcinome qui dans de nombreux pays est devenu le sous-type majoritaire **(3)**. Les statistiques sur la répartition histologique sont issues des registres nationaux et ne sont disponibles que pays par pays.

En France, l'étude KBP du collège des pneumologues des hôpitaux généraux (CPHG) a permis de recueillir les caractéristiques de 7610 patients atteint de cancer broncho-pulmonaire primitif dans 119 centres, de manière prospective, en 2010 **(68)**. Cela permet d'avoir une photographie de cette pathologie en 2010 mais également de comparer ces résultats avec la première étude KBP menée par le CPHG en 2000 **(71)**. Ainsi, le sous-type adénocarcinome est prédominant en 2010, il représente 45,4% des patients (**Tableau I-8**). Depuis 10 ans, le fait le plus marquant est l'inversion de la proportion entre adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes chez les hommes qui est très nette et qui a permis à ce sous-type de devenir majoritaire. Chez les femmes, la prédominance de l'adénocarcinome s'est accentuée. En ce qui concerne les autres sous-types, la répartition est restée sensiblement la même.

Tableau I-8 : Evolution de la répartition histologique des cancers broncho-pulmonaires primitifs en France de 2000 à 2010 (68,71,72)

	2000			2010		
	Hommes	Femmes	Tous sexes	Hommes	Femmes	Tous sexes
Histologie	n = 4763	n = 904	n = 5667	n = 5340	n = 1711	n = 7051
Carcinomes à petites cellules (%)	16,7	16,1	16,9	14,1	13,2	13,5
Carcinomes épidermoïdes (%)	43,1	23,4	40,0	30,0	14,5	26,3
Adénocarcinomes (%)	27,2	45,3	30,1	41,9	56,1	45,4
Carcinomes à grandes cellules (%)	12,6	11,6	12,5	10,5	11,2	10,7
Bronchiolo-alvéolaires (%)	0,8	1,9	1,0	0,7	1,3	0,8
Autres (%)	1,7	3,6	2,0	1,9	2,6	2,1
Mixtes (%)	nc	nc	1,6	0,9	1,1	1,3

L'étude des caractéristiques des patients montre que les cancers bronchiques à petites cellules étaient moins nombreux dans le sous-groupe des non-fumeurs par rapport aux fumeurs (5.5% contre 14,7% ; p<0,0001). Pour les cancers bronchiques non à petites cellules, le taux d'adénocarcinome était plus élevé chez les non-fumeurs que chez les fumeurs (72,5% contre 50% ; p<0.0001) et diminuait quand la consommation tabagique augmentait. On retrouve ce résultat pour les adénocarcinomes lépidiques et les tumeurs carcinoïdes.

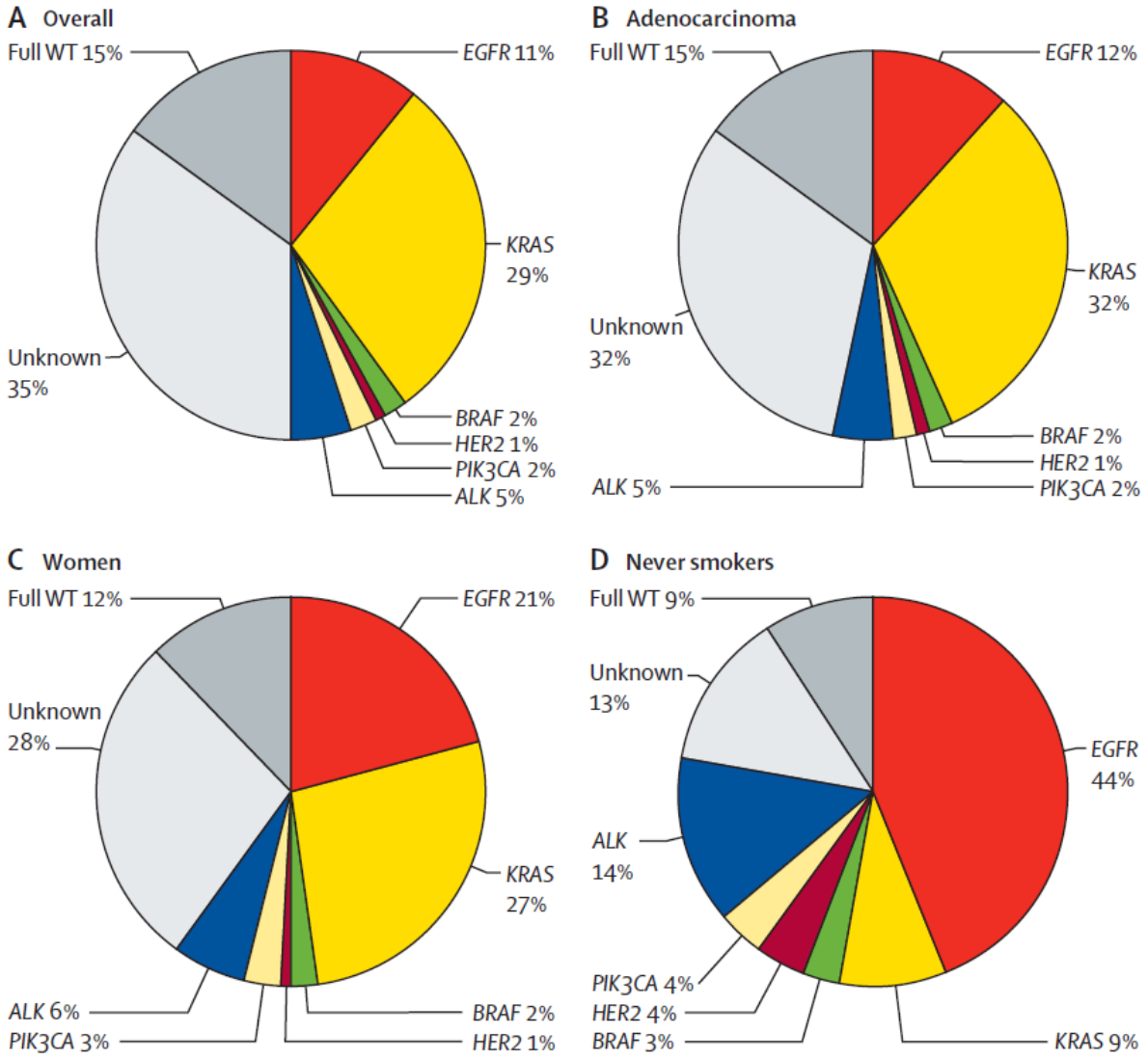
A La Réunion, il n'y a pas à ce jour de statistiques sur la répartition histologique des cancers broncho-pulmonaires primitifs

I.2.4 Biologie moléculaire

Depuis 2006, l'INCa a démarré un programme de financement dédié aux plateformes hospitalières de biologie moléculaire afin d'organiser l'accès en routine et au plus grand nombre aux tests de génétique moléculaire des tumeurs. Ainsi, aujourd'hui le territoire est maillé par 28 centres couvrant le territoire. Ce dispositif a permis la mise en place d'une étude à grande échelle analysant l'épidémiologie des marqueurs génétiques en France sur la période 2012-2013 pour les cancers bronchiques non à petites cellules non épidermoïdes : l'étude Biomarqueurs France menée par l'IFCT (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique) **(73)**. De plus l'INCa publie régulièrement un rapport d'activité dont le dernier date de 2013 **(74)**. Ce chapitre va largement s'appuyer sur ces résultats pour décrire l'épidémiologie de ces patients en France.

Selon l'étude Biomarqueurs France, la moitié des patients atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde à un stade avancé présente une altération moléculaire. La plus fréquente est la mutation KRAS, suivie par la mutation de l'EGFR. Si l'on regarde les populations présentant un facteur de risque (adénocarcinome, femmes, tabac), les mutations deviennent plus fréquentes (**Figure I-15**).

Figure I-15 : Fréquence des altération génétiques parmi 18 679 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïdes analysés de avril 2012 à avril 2013 en France (73).



Lorsque l'attention est portée plus spécifiquement sur les caractéristiques cliniques des patients présentant une altération génétiques et notamment EGFR, KRAS et ALK qui sont les plus importantes en termes de nombre (**Tableau I-9**). On confirme la prédominance féminine ainsi que des non-fumeurs parmi les patients présentant une mutation de l'EGFR ou un réarrangement ALK. A l'inverse, chez les patients avec une mutation KRAS ou avec un profil sauvage, on rejoint les caractéristiques retrouvées parmi la population générale de cancer broncho-pulmonaire primitif, à savoir des hommes fumeurs.

L'épidémiologie moléculaire des cancers broncho-pulmonaires primitifs sur l'île de La Réunion n'est pas précisément connue à ce jour.

Tableau I-9 : Stratification en fonction des caractéristiques cliniques des patients analysés dans l'étude Biomarqueurs France (73)

	EGFR	KRAS	ALK	Sauvages**	Total
Nombre*, *n* (%)	1947 (11)	4894 (29)	388 (5)	2833 (15)	17664
Age (médiane), années	68,4	63,3	61,2	64,8	64,5
Sexe					
Hommes, *n* (%)	617 (32)	3245 (66)	206 (53)	2033 (72)	11346 (65)
Femmes, *n* (%)	1319 (68)	1621 (33)	180 (46)	775 (27)	6209 (35)
Tabagisme					
Auncun, *n* (%)	736 (60)	138 (6)	116 (43)	167 (13)	1619 (19)
Sevré, *n* (%)	347 (28)	1104 (47)	92 (34)	574 (45)	3597 (42)
Actif, *n* (%)	151 (12)	1113 (47)	60 (22)	532 (42)	3403 (39)
PS OMS					
0 ou 1, *n* (%)	855 (76)	1526 (71)	205 (81)	817 (69)	5607 (72)
≥ 2, *n* (%)	267 (24)	609 (29)	49 (19)	364 (31)	2210 (28)
Histologie					
Adénocarcinome, *n* (%)	1647 (85)	4069 (83)	331 (85)	2084 (74)	13425 (76)
Carcinome à grandes cellules, *n* (%)	26 (1)	131 (3)	12 (3)	140 (5)	589 (3)
Autres, *n* (%)	274 (14)	694 (14)	45 (12)	609 (21)	3650 (21)
Stade					
1 ou 2, *n* (%)	190 (15)	391 (17)	34 (13)	215 (17)	1392 (16)
3, 4 ou récidive, *n* (%)	1055 (85)	1955 (83)	238 (87)	1061 (83)	7245 (84)

* patients présentant l'altération moléculaire (en pourcentage du nombre de patients dont l'analyse a pu être réalisée)
** Toutes les mutations (EGFR, KRAS, ALK, BRAF, HER, PI3KCA) ont pu être analysées et sont négatives
PS : Performance Status

I.2.5 Tabac

Le tabagisme est une épidémie mondiale dont la prévalence et l'évolution est propre à chaque pays en fonction de son développement, de sa culture et de l'attitude des dirigeants vis-à-vis de ce fléau.

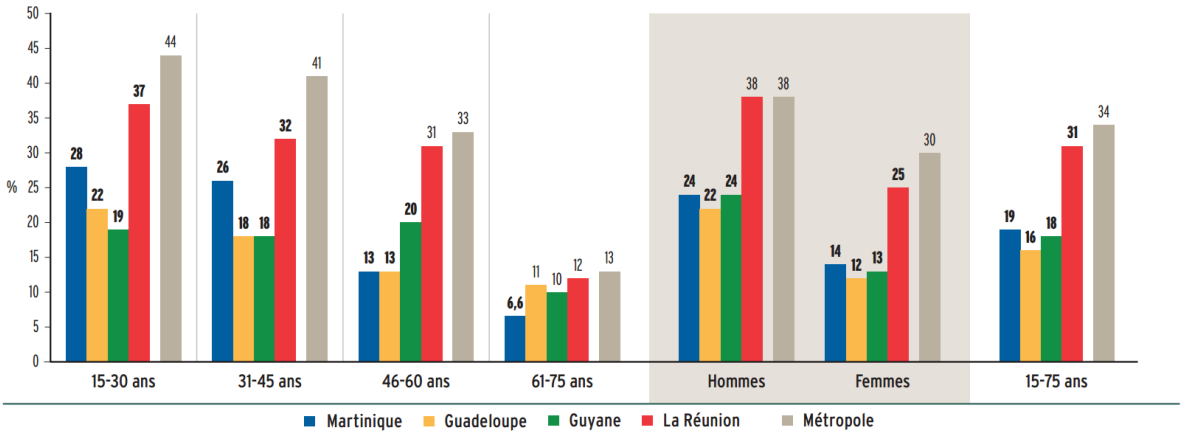
En 2014, la prévalence du tabagisme est de 33,7% dans la population des 15-75 ans en France **(75)**. Par rapport à 2010, on note une stabilité du tabagisme régulier chez les hommes avec une prévalence de 32,3% alors que chez les femmes on observe une baisse avec 24.3%.

En 2010 en France, on estime que la mortalité attribuable au tabac concerne 78 000 décès soit 14% de la mortalité totale, chiffre qui monte à 27% dans la tranche d'âge 35-69 ans. Le cancer est la première cause de mortalité attribuable au tabac avec 60% de la totalité des décès attribuables au tabac et 44% des décès par cancer surviennent par des cancers secondaires au tabagisme chez l'homme. Le cancer broncho-pulmonaire primitif est la première cause de décès par cancer attribuable au tabac, représentant 36% de tous les décès attribuables au tabac, devançant même les maladies cardiovasculaires (26%) et respiratoires (14%) **(76)**. La tendance est à la baisse de la fraction attribuable au tabac chez l'homme alors qu'elle est toujours en forte augmentation chez la femme.

Dans l'étude KBP 2010 **(77)**, 89,1% des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire primitif sont fumeurs ou anciens fumeurs avec une quantité moyenne de 43 PA et 85,6% des fumeurs ont ou ont eu une consommation > 20 PA. Parmi les fumeurs, 44,7% sont fumeurs actifs et 55,3% sont ex-fumeurs. Les anciens fumeurs ont arrêtés depuis 14,8 ans en moyenne et ont fumé 40,2 PA en moyenne contre 45,3 PA pour les fumeurs actifs. Toujours selon cette étude, les patients jamais fumeurs étaient plus âgés au moment du diagnostic (70,7 ans contre 64,9 ans en moyenne) comparativement aux fumeurs, et étaient en majorité des femmes (69,8% contre 30,2% d'hommes). D'ailleurs, les patients non-fumeurs représentaient 10,9% de l'effectif total, 4,7% des hommes et 34,2% des femmes.

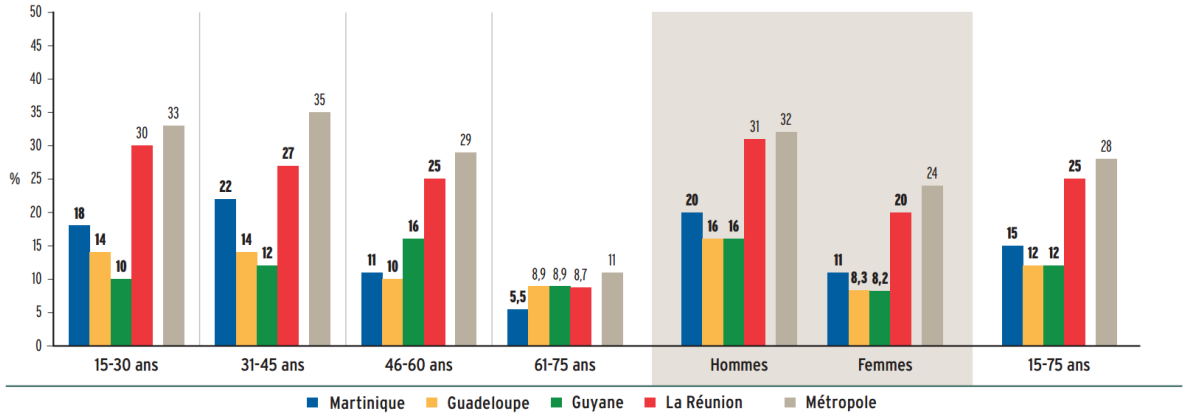
Sur l'île de La Réunion, en 2014, le taux de fumeurs est deux fois plus élevé que dans les autres DOM et près de ce que l'on constate en métropole (**Figure I-16**). En 2012, le tabac représente 570 décès (soit 14% des décès totaux de l'île), dont 33% sont secondaires à des tumeurs pulmonaires et laryngées (soit 190 décès) derrière les causes cardiovasculaires (54%).

Figure I-16a : Tabagisme quotidien et occasionnel à La Réunion en 2014 (75,78)



Chiffres en gras : différence significative entre le DOM et la métropole, évaluée par le test du chi2 réalisé sur taux standardisés sur le sexe et l'âge de la France métropolitaine, au seuil de 5 %.

Figure I-16b : Tabagisme quotidien à La Réunion en 2014 (75,78)



Chiffres en gras : différence significative entre le DOM et la métropole, évaluée par le test du chi2 réalisé sur taux standardisés sur le sexe et l'âge de la France métropolitaine, au seuil de 5 %.

En ce qui concerne le tabagisme passif, en 2004, un tiers de la population mondiale non fumeuse est exposée au tabagisme passif. On estime cette exposition responsable de 21 400 décès par cancer broncho-pulmonaire primitif **(79)**. En France, les évolutions récentes au niveau législatif sur ce sujet ont modifié l'épidémiologie du tabagisme passif. En 2014, 15.6% des non-fumeurs déclarent être exposés «régulièrement» ou «de temps en temps» au tabagisme passif au domicile, contre 19.4% en 2010 **(75)**. Dans la population des patients atteint de cancers broncho-pulmonaires primitifs en 2010 **(77)**, 21% des patients non-fumeurs sont soumis au tabagisme passif, ce qui représente 2% des cancers rapportés en 2010.

I.2.6 Autres caractéristiques cliniques

Selon l'étude KBP 2010 **(68)**, le *performance status* est inférieur ou égal à 1 chez 68,9% des patients (Tableau I-10). Il n'y a pas de différence significative en fonction du sexe, du statut muté (Tableau I-9) ou du statut tabagique.

Plus de 50% des patients étaient diagnostiqués à un stade IV (**Tableau I-10**). Le stade initial était plus tardif chez les patients non-fumeurs que chez les fumeurs. En effet, 70,8% étaient diagnostiqués à un stade IV contre 58,7% ($p<0.001$). Il était également plus tardif chez les femmes (Tableau I-10, $p<0.0008$). En revanche, il n'y a pas de différence significative avec les patients présentant une addiction oncogénique.

Tableau I-10 : Distribution du performance status et du stade au moment du diagnostic dans l'étude KBP 2010 (68,72)

	Hommes	Femmes	Total
Performance status	n=4550	n=1463	n=6976
0 - activité normale, %	28,0	29,4	27,3
1 - activité physique intense réduite, %	41,4	41,5	41,6
2 - actif > 50% des heures d'éveil, %	18,2	17,2	18,4
3 - assis/couché > 50% des heures d'éveil, %	9,6	9,4	9,9
4 - incapacité toale, %	2,8	2,6	2,8
Stade	n=4571	n=1475	n=6046
0, %	0,2	0,0	0,2
IA, %	6,0	5,7	5,9
IB, %	4,1	4,6	4,2
IIA, %	4,3	4,1	4,2
IIB, %	4,1	2,9	3,8
IIIA, %	14,8	11,4	14,0
IIIB, %	9,7	9,0	9,5
IV, %	56,9	62,4	58,3

L'origine environnementale est difficile à étudier et notamment la fraction attribuable. Actuellement, on estime qu'en France, la part des cancers broncho-pulmonaires primitifs attribués à une exposition professionnelle se situe entre 5% et 29% selon les études **(31,80)**. Dans l'étude KBP 2010, l'étiologie professionnelle était suspectée dans 16% des cas et confirmée pour 3,7% des cas **(68)**. Pour l'amiante spécifiquement, la fraction attribuable estimée des cancers broncho-pulmonaires primitifs liés à l'amiante se situe entre 4,5% et 12,9% chez l'homme en France **(81)**.

I.3 CARACTERISTIQUES GEOGRAPHIQUES, SOCIO-ECONOMIQUES ET SANTE SUR L'ÎLE DE LA REUNION

La Réunion est une île volcanique de l'Océan Indien de 75km sur 55km, soit une superficie de 2 512km². Pour comparaison la Corse fait plus de trois fois sa superficie. Son point culminant, le Piton des neiges s'élève à 3070m. Depuis la départementalisation en 1946, La Réunion a connu un développement accéléré dans tous les domaines et notamment la santé. La multiplication des lits hospitaliers et la mise en place de politiques sanitaires permettent rapidement l'éradication du paludisme dès les années 1950, la chute de la mortalité et le confinement de la tuberculose. La croissance démographique est rapide, en effet la population a doublé depuis 50 ans. Actuellement le taux de fécondité est de 2.43 enfants par femme contre 1,93 en métropole. En 2011, l'âge moyen des réunionnais est de 33 ans contre 40 ans en métropole, 1/3 de la population a moins de 20 ans (**Figure I-17**). On estime que le million d'habitants sera atteint vers 2025.

Elle réunit 835 000 habitants en 2013 **(82)** soit une densité de 332 habitants/km². La topographie particulière de l'île avec des reliefs très marqués, des difficultés d'accès aux zones centrales et l'instabilité de la zone du volcan pousse la population à habiter près des côtes. Cela dit, beaucoup de communes débutant au niveau de la mer s'étendent jusqu'à plus de 2000m d'altitude, ainsi les conditions de vie de leurs habitants sont tout à fait hétérogènes (**Figure I-18**). De plus la météorologie est très variable selon les parties de l'île, ainsi un habitant de l'Est vit toute l'année dans un climat très humide contrairement à un résident de l'Ouest qui connaitra lui un climat beaucoup plus sec.

Figure I-17 : Pyramide des âges à La Réunion et en métropole au 1er janvier 2011 (effectif pour 1 000 habitants) (83)

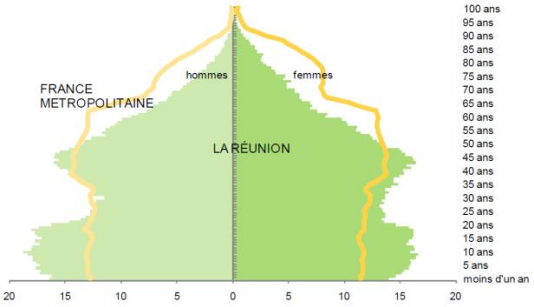
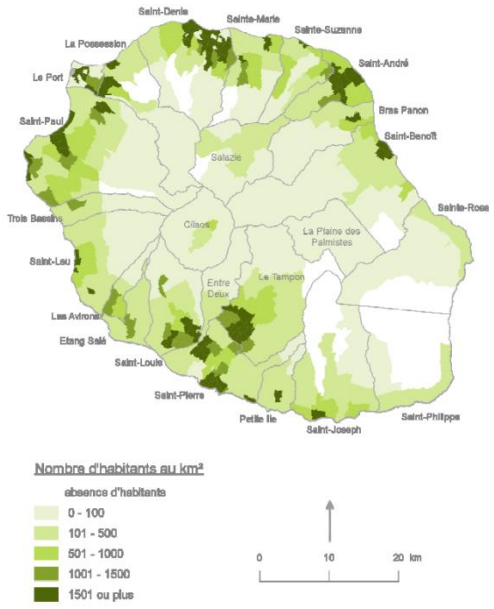


Figure I-18 : Densité de population sur l'île de La Réunion en 2009 (83)



Le taux de chômage en 2014 atteignait 27% de la population active contre 10% en France métropolitaine **(84)**. La Réunion est connue pour sa production de canne à sucre, pourtant le secteur agricole représente 2 à 3% des actifs soit légèrement supérieur à la métropole. Le premier secteur étant les employés suivis par les ouvriers.

Le réseau de santé de la Réunion est partagé en 3 territoires, le territoire de santé Sud organisé autour du CHU de Sud Réunion représente 40% de la population, le territoire Nord-Est organisé autour du CHU Nord représente 39% de la population et

le territoire Ouest organisé autour du CH de Saint-Paul en coordination avec le CHU de Saint-Denis représente 21% de la population.

Les patients suivis pour un cancer broncho-pulmonaire primitif à La Réunion sont pris en charge dans les 3 centres de l'île autorisés par l'ARS à traiter cette pathologie : le CHU et ses deux pôles Nord et Sud et la clinique Sainte Clotilde, établissement privé. Au CHU, il existe dans chaque pôle une RCP hebdomadaire d'oncologie thoracique, au CHU Nord, elle est conjointe avec les médecins de la clinique Sainte-Clotilde. Ces trois établissements ont un service d'oncologie médicale et un service de pneumologie. La chirurgie thoracique est pratiquée sur les 3 sites. En ce qui concerne la radiothérapie, il existe deux services, l'un à la clinique Sainte-Clotilde et le second au CHU Sud Réunion. Les deux services comprennent dans leur offre de soin la radiothérapie conformationnelle et la modulation d'intensité. Le service de radiothérapie du CHU Sud Réunion pratique également la radiothérapie stéréotaxique cérébrale et va débuter prochainement la stéréotaxie extracérébrale associée à une technique d'asservissement respiratoire. Le premier janvier 2015, on comptait à La Réunion 26 pneumologues (3,1 pour 100 000 habitants contre 4,5 en métropole) dont 12 libéraux ou mixtes et 10 oncologues-radiothérapeutes (soit 0,8 pour 100 000 habitants contre 2,6 en métropole) dont 6 libéraux ou mixtes **(69)**. Les soins palliatifs sont organisés par des équipes mobiles spécifiques au CHU, à la clinique Sainte Clotilde, il existe une unité dédiée de soins palliatifs. Enfin, les analyses anatomopathologiques concernant les pathologies tumorales thoraciques sont toutes réalisées dans les deux laboratoires des établissements Nord et Sud du CHU, les prélèvements qui nécessitent une recherche de biologie moléculaire sont

envoyés vers le service de Biologie des tumeurs à l'hôpital Haut-Lévèque à Pessac près de Bordeaux.

I.4 OBJECTIFS DE LA THESE

L'épidémiologie du cancer broncho-pulmonaire primitif sur l'île de La Réunion est connu dans les grandes lignes, on connait les taux d'incidence et de mortalité par les chiffres du registre des cancers de La Réunion. Malgré tout, ces données sont peu précises et donnent peu de renseignement sur cette population spécifique.

Ce travail a pour but d'obtenir un recueil exhaustif des cas de cancers broncho-pulmonaires primitifs sur l'île de La Réunion du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015 afin de confirmer les données du registre des cancers et d'étudier précisément les caractéristiques cliniques de ces patients, leur prise en charge et la survie. Ces résultats seront comparés aux données disponibles en métropole afin de dégager un profil spécifique de cette population à La Réunion.

De manière plus précise, les objectifs sont :

- par un recueil exhaustif, de pouvoir estimer un taux d'incidence standardisé monde de cette pathologie à La Réunion.
- d'étudier les caractéristiques cliniques de ces patients : sexe, âge, statut tabagique, exposition professionnelle, *performance status* initial, stade initial, localisations métastatiques
- de faire ressortir la répartition des mutations oncogéniques chez ces patients
- d'analyser la prise en charge

- d’analyser la survie de ces patients sur cette période
- de comparer ces données à la population française métropolitaine

Afin de mener à bien ces objectifs, la première partie de ce travail est dédié aux rappels généraux sur le cancer broncho-pulmonaires primitifs reprenant les différents points étudiés ici ; elle reprendra ensuite les données les plus récentes concernant l’épidémiologie de cette pathologie dans le monde, en France et à La Réunion. La deuxième partie traite de la méthodologie puis des résultats. Enfin la troisième partie est réservée à la discussion permettant de mettre en perspective ces résultats.

CHAPITRE II : METHODOLOGIE ET RESULTATS

II.1 METHODOLOGIE

II.1.1 Recueil des données

Comme nous l'avons vu, tous les cas de cancers-broncho-pulmonaires primitifs sont suivis dans 3 centres et sont discutés dans les 2 RCP du CHU, enfin les prélèvements sont analysés dans les 2 services d'anatomopathologie du CHU. Ce constat a permis d'envisager un recueil exhaustif des patients atteints de cette pathologie.

Au CHU de La Réunion, les dossiers médicaux sont informatisés via le logiciel Crossway®. Ainsi la liste des patients présentés dans les deux RCP a pu facilement être obtenue. Une autre source a été les données personnelles des médecins référents d'oncologie des services de maladies respiratoires du CHU de Saint-Denis et de Saint-Pierre.

Toutes les données recueillies ont été extraites manuellement du dossier médical informatisé, les comptes rendus de RCP sont la première source d'information, puis les courriers médicaux, les comptes rendus histologiques et radiologiques. Tous les résultats de biologies moléculaires rendus par le service de biologie des tumeurs de Pessac sont automatiquement inclus dans le dossier médical par les services d'anatomopathologie du CHU et donc disponibles. Enfin, les données administratives telles que la date de naissance, la commune de résidence ou le sexe sont extraites du dossier administratif du patient.

Les patients éligibles pour cette analyse étaient tous les patients ayant été diagnostiqués d'un cancer broncho-pulmonaire primitif entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2015 inclus sur l'île de La Réunion.

Le diagnostic est défini par un prélèvement histologique positif, la date à laquelle le prélèvement a été rendu positif est considérée comme la date du diagnostic. Ont été retenus les cancers bronchiques à petites cellules, les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes, les tumeurs carcinoïdes, les carcinomes à grandes cellules, les autres types de cancers pulmonaires sont très marginaux et n'ont pas été retenus dans l'analyse. Les tumeurs pleurales ne sont pas non plus incluses. La caractérisation histologique des tumeurs est réalisée sur la base de la 3ème classification des tumeurs pulmonaires de l'OMS de 2004 **(1)**, la majorité des patients ayant été diagnostiqués avant la parution de la 4ème en 2015. En ce qui concerne spécifiquement les adénocarcinomes, la classification internationale parue en 2011 **(6)** sert de référence.

Plusieurs caractéristiques cliniques ont été relevées chez les patients :

- l'âge au moment du diagnostic
- le sexe
- la commune de résidence au moment du diagnostic
- la consommation tabagique en nombre de paquet-année, les patients ont été considérés comme non-fumeurs en dessous de 1 PA, ancien fumeurs à partir d'un an d'arrêt. Le nombre d'années depuis l'arrêt a également été relevé.

- La profession, qui a été enregistrée en terme de catégorie socio-professionnelle selon la nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles de l'INSEE **(85)**
- Les expositions professionnelles, domestiques et environnementales
- Le type de prélèvement ayant permis le diagnostic histologique
- La date du diagnostic histologique
- Le sous-type histologique concerné
- Le stade au moment du diagnostic selon la 7ème édition de la classification des tumeurs malignes de l'UICC parue en 2009 **(20)**
- Le statut EGFR, KRAS, ALK, BRAF et autres (ROS, MET, PI3K et HER2) recherché selon les recommandations de l'INCa **(12)**
- Les localisations métastatiques au moment du diagnostic le cas échéant
- Le stade OMS au moment du diagnostic
- Les différents délais entre la première consultation spécialisée et la date du diagnostic histologique, la première RCP menant à une décision de prise en charge spécifique et la date de début d'un traitement spécifique.
- Le traitement : chirurgical, médical par chimiothérapies, thérapies ciblées ou immunothérapies et/ou par radiothérapie.
- La date de décès le cas échéant

II.1.2 Analyse statistique

Les données d'incidence rapportées sont lorsque cela est possible standardisées sur l'âge par rapport à la population mondiale de référence, permettant ainsi une

comparaison avec les chiffres nationaux et internationaux. C'est le taux d'incidence annuel brut standardisé sur l'âge que l'on appellera plus simplement dans ce travail le taux d'incidence standardisé. La population mondiale de référence utilisée de manière consensuelle est celle proposée par Segi en 1960 **(86)** et modifiée par Doll and al. en 1966 **(87)**. Ici la méthode directe a été utilisée pour calculer le taux d'incidence standardisé selon la formule suivante décrit par l'IARC dans sa méthodologie des registres **(88)**.

$$\mathrm{TSA} = \frac{\sum_{i=1}^{A} a_i p_i}{\sum_{i=1}^{A} p_i}$$

Le Taux Standardisé pour l'Âge (TSA) est calculé à partir de *pi* qui est l'effectif de la ième classe d'âge de la population de référence et de *ai* le taux spécifique pour l'âge dans la classe d'âge *i.* C'est cette pproche qui a été privilégiée dans les grands travaux nationaux et internationaux épidémiologique sur le cancer qui sont référencés et cités ici. La structure par âge de la population réunionnaise est rapportée par le recensement de l'INSEE réalisé en 2013 **(82)**.

En ce qui concerne l'analyse des variables, les variables quantitatives ont été rapportées en terme de moyenne et d'écart-type, les variables qualitatives en terme d'effectifs et de pourcentages. Les résultats retrouvés ont été comparés avec les test du Chi² et exact de Fisher pour les variables qualitatives, avec le test *t* de Student pour les variables quantitatives avec distribution normale et l'analyse de variance lorsque le nombre d'échantillon était supérieur à deux. La distribution normale des variables quantitatives a été vérifiée par les test descriptifs d'aplatissement (ou de *Kurtosis*) et de symétrie (ou de *Skewness*) dont les valeurs entre -2 et 2 permettent

de considérer que l'échantillon suit une loi normale à 95%. D'autre part, l'homogénéité des variances des échantillons considérés a été validée par le test de Fisher. Lorsque les variables quantitatives ne suivaient pas une loi normale, le test non paramétrique de Wilcoxon a été retenu.

La survie à un an a été analysée ici. L'échantillon retenu regroupe les patients diagnostiqué du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2014 permettant un suivi d'un an. La survie a été représenté par des courbes de Kaplan-Meyer comparées à l'aide du test de Log Rank.

II.2 RESULTATS

II.2.1 Incidence

Du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015, ont été mis en évidence 708 cas incidents de cancers broncho-pulmonaires primitifs à La Réunion dans les 3 centres prenant en charge cette pathologie. Le TSA est de 21,3/100 000 habitants à La Réunion. Parmi cette population, 189 (26,7%) sont des femmes, soit un TSA de 10,7/100 000 et 519 sont des hommes (73,3%) soit un TSA de 33,9/100 000. Ainsi, en comparaison de l'incidence mondiale et nationale, on constate une incidence moins importante que ce qui a été rapporté, aussi bien chez l'homme que chez la femme. Cette tendance était rapportée déjà dans le rapport de 2011 du registre des cancers de La Réunion **(69)**.

Par rapport aux autres départements français, le TSA chez l'homme et la femme se situe parmis les plus bas.

L'évolution de l'incidence au niveau régional montre une augmentation du TSA chez la femme et une diminution chez l'homme parallèlement à ce que l'on retrouve au niveau national. Sur les 3 ans du receuil, le TSA a augmenté de 20,3/100 000 en 2013 à 21,0/100 000 en 2014 et à 22,7/100 000 en 2015. On constate une augmentation du TSA chez la femme de 2% par an en continuité avec l'augmentation déjà rapportée en 2011 et une stagnation chez l'homme (**Tableau II-1**).

Tableau II-1 : Evolution du TSA du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le département de la Réunion

	2011**	2013	2014	2015	Total***
TSA*					
Total	nc	20,3	21,0	22,7	21,3
Femmes	6,8	9,7	12,6	14,6	10,7
Hommes	35,6	34,5	32,6	34,6	33,9

* pour 100 000 habitants ; ** registre des cancers océan indien ; *** de 2013 à 2015

II.2.2 Modalités du diagnostic

La modalité du diagnostic est connu pour 681 patients. La biopsie bronchique par endoscopie souple sous anesthésie locale reste le moyen le plus utilisé avec 41,1% des diagnostics suivi par les ponctions trans-thoracique sous contrôle scannographique pour 21,7% des diagnostics, la pièce opératoire pulmonaire lors d'une chirurgie première apporte 9,3% des diagnostics. Les autres méthodes sont plus marginales (**Tableau II-2**)

Tableau II-2 : Part des différentes modalités de diagnostics de cancers broncho-pulmonaires primitifs à La Réunion

Endoscopie sous anesthésie locale, *n* (%)	316 (46,4)	
Biopsies bronchiques, *n* (%)		280 (41,1)
EBUS, *n* (%)		16 (2,3)
Cytologie trans-bronchiques à l'aveugle, *n* (%)		13 (1,9)
Cytologie endobronchique/LBA, *n* (%)		7 (1,0)
Chirurgie, *n* (%)	118 (17,3)	
Pièce opératoire pulmonaire, *n* (%)		63 (9,3)
Biopsie chirurgicale, *n* (%)		34 (5,0)
Médiastinoscopie, *n* (%)		13 (1,9)
Tumorectomie cérébrale, *n* (%)		8 (1,2)
Cytologie sur liquide biologique, *n* (%)	39 (5,7%)	
Pleural, *n* (%)		35 (5,1)
LCR, *n* (%)		2 (0,3)
Péricardique, *n* (%)		1 (0,1)
Autre, *n* (%)		1 (0,1)
Ponction guidée par imagerie, *n* (%)	198 (29,1)	
Ponction trans-thoracique sous scanner, *n* (%)		148 (21,7)
Ponction trans-thoracique echoguidée, *n* (%)		17 (2,5)
Osseuse, *n* (%)		18 (2,6)
Ponction hépatique, *n* (%)		5 (0,7)
Autre, *n* (%)		10 (1,5)
Biopsie pleurales à l'aveugle, *n* (%)	9 (1,3)	
Autopsie, *n* (%)	1 (0,1)	

EBUS : Endoscopie bronchique par ultra-sons ; LBA : Lavage bronchiolo-alvéolaire ; LCR : Liquide céphalo-rachidien

II.2.3 Description de la population globale

Les caractéristiques principales des patients sont regroupés dans le **Tableau II-3**.

Tableau II-3 : Caractéristiques cliniques des patients

	Hommes n = 519	**Femmes** n = 189	***p***	**Total** n = 708
Âge moyen *années*, (ET)	65 (10,7)	62,8 (12,9)	ns	64,3 (11,4)
Lieu de résidence	n = 518	n = 189	ns	n = 707
Sud, *n* (%)	220 (42,5)	67 (35,4)		287 (40,6)
Nord - Est, *n* (%)	180 (34,7)	69 (36,5)		249 (35,2)
Ouest, *n* (%)	99 (19,1)	39 (20,6)		138 (19,5)
Autre, *n* (%)	19 (3,7)	14 (7,4)		33 (4,7)
OMS au diagnostic	n = 395	n = 145	<0,05	n = 540
0, *n* (%)	91 (23,0)	42 (29,0)	ns	133 (24,6)
1, *n* (%)	213 (53,9)	83 (57,2)	ns	296 (54,8)
2, *n* (%)	51 (12,9)	12 (8,3)	ns	63 (11,7)
3, *n* (%)	35 (8,9)	4 (2,8)	<0,05	39 (7,2)
4, *n* (%)	5 (1,3)	4 (2,8)	ns	9 (1,7)
Tabagisme	n = 472	n = 159	<0,001	n = 631
oui, *n* (%)	447 (94,7)	74 (46,5)		521 (82,6)
non, *n* (%)	25 (5,3)	85 (54,5)		110 (17,4)
Histologie	n = 507	n = 187	<0,001	n = 694
Adénocarcinome, *n* (%)	294 (58,0)	141 (75,4)	<0,001	435 (62,7)
Carcinome épidermoïde, *n* (%)	128 (25,2)	21 (11,2)	<0,001	149 (21,5)
Carcinome à petites cellules, *n* (%)	51 (10,1)	11 (5,9)	ns	62 (8,9)
Autres, *n* (%)	35 (6,9)	14 (7,5)	ns	49 (7,1)
Stades	n = 473	n = 170	<0,001	n = 642
≤ IIIA, *n* (%)	152 (32,1)	46 (27,1)		198 (30,8)
IIIB - IV, *n* (%)	321 (67,9)	123 (72,9)		444 (69,2)

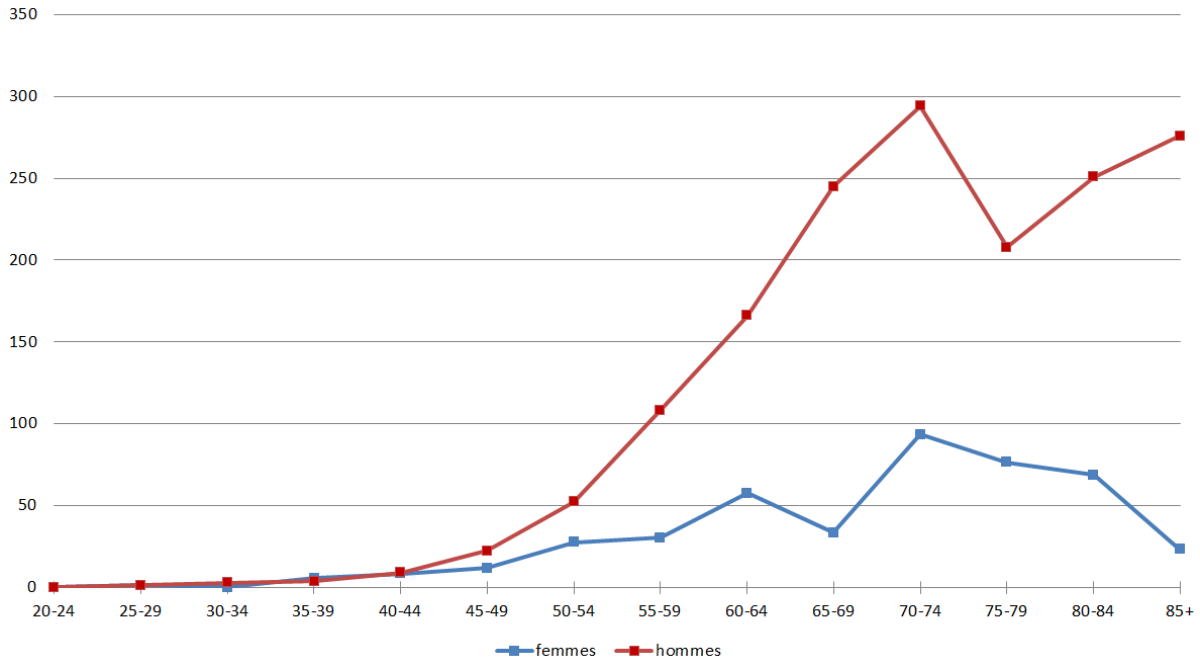
EC : Ecart-type

II.2.3.1 Âge

L'âge médian est de 64 ans, 65 ans chez l'homme et 63 ans chez la femme ce qui est moins élevé que dans la population française. Plus de la moitié des cas (50,7%) se déclarent avant 65 ans (56,5% chez les femmes et 48,6% chez les hommes).

L'incidence par tranche d'âge est plus élevée chez l'homme pour toutes les tranches d'âge (**Figure II-1**). De plus, comme en métropole, le pic d'incidence est atteint chez les 70-74 ans.

Figure II-1 : Incidence annuelle par tranche d'âge (moyenne sur 3 ans) ; abscisse : âge par catégories ; ordonnée : taux d'incidence brute (/100 000 personnes-année)



II.2.3.2 Lieu de résidence

Le taux d'incidence brute est le plus important dans la région Sud avec 85,9/100 000 (**Tableau II-4**). Par contre, il existe une certaine homogénéité sur le territoire en ce qui concerne la répartition par sexe, histologie ou statut mutationnel des tumeurs.

Tableau II-4 : Répartition des cas en fonction du lieu de résidence au moment du diagnostic

	Sud	Nord-Est	Ouest	*p*
Taux d'incidence brut*	85,9	77,4	77,1	
Âge médian, *années* (EC)	67 (10,8)	64,2 (11,1)	62 (11,6)	<0,005
Sexe				ns
Hommes, *n* (%)	220 (76,7)	180 (72,3)	99 (71,7)	
Femmes, *n* (%)	67 (23,3)	69 (27,7)	39 (28,3)	
Histologie				ns
Adénocarcinome, *n* (%)	177 (61,7)	160 (66,1)	76 (57,6)	
Carcinome épidermoïde, *n* (%)	63 (22,0)	51 (21,1)	27 (20,5)	
CPC, *n* (%)	31 (10,8)	15 (6,2)	14 (10,6)	
Autres, *n* (%)	16 (5,6)	16 (6,6)	15 (11,4)	
EGFR				ns
+, *n* (%)	27 (22,7)	25 (22,5)	11 (19,3)	
-, *n* (%)	92 (77,3)	86 (77,5)	46 (80,7)	
Profession				
Agriculteurs, *n* (%)	39 (19,9)	6 (5,9)	4 (6,3)	<0,001
Artisans, commerçants, *n* (%)	14 (7,1)	3 (2,9)	4 (6,3)	
Cadres et professions intellectuelles sup., *n* (%)	13 (6,6)	14 (13,7)	8 (12,5)	
Professions intermédiaires, *n* (%)	12 (6,1)	5 (4,9)	11 (17,2)	
Employés, *n* (%)	41 (20,9)	27 (26,5)	8 (12,5)	
Ouvriers, *n* (%)	69 (35,2)	36 (35,3)	24 (37,5)	
Sans emploi, *n* (%)	8 (4,1)	11 (10,8)	5 (7,8)	

EC : Ecart-type ; CPC : Cancer bronchique à petites cellules. * pour 100 000 habitants

II.2.3.3 Performance Status

Une grande majorité des patients présente un état général conservé au moment du diagnostic. En effet, 79,4% des patients sont évalués avec un score de 0 ou 1 selon l'échelle OMS. La proportion est encore plus importante chez les femmes avec 86,2% contre 73,9% chez les hommes (**Tableau II-1**). Ceci est significativement plus élevé que ce que l'on retrouve dans l'étude KBP 2010 (**Tableau I-10**), notamment

chez les femmes où l'on retrouve plus de 15 points de différence. Pourtant, si l'on s'attarde sur le stade de la maladie au moment du diagnostic, on ne retrouve pas de différences concernant le stade avancé (≥ IIIB) dans la région de La Réunion (69,2% avec 72,9% chez les femmes et 67,9% chez les hommes) par rapport aux données nationales (67,8% avec 71,4% chez les femmes et 66,6% chez les hommes).

II.2.3.4 Stade

Près de 70% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé avec un effet significativement plus marqué chez les femmes (72,9%) que chez les hommes (67,9%). Les résultas sont comparables au données nationales qui retrouvaient également une différence dans le même sens selon le sexe (**Tableau I-10**).

II.2.4 Tabac

Le statut tabagique est connu chez 589 patients, parmis eux 18,7% sont non-fumeurs, 81,3% sont fumeurs dont 59,1% sont fumeurs actifs. La quantité moyenne fumée est de 42,7 ± 23,4 PA avec 83,4% des patients fumeurs déclarant une consommation supérieur à 20 PA. Chez les ex-fumeurs, on retrouve un arret depuis 15,2 ± 12,2 ans en moyenne (**Tableau II-5**).

Tableau II-5 : Exposition au tabac

	n (%)	moyenne (ET)
Statut tabagique (n = 589)		
Jamais fumeur	110 (18,7)	
Ex fumeur	196 (33,3)	
Fumeur actif	283 (48)	
Fumeurs (actifs et ex fumeurs)		
Nombre de PA (n = 452)		42,7 (23,4)
1-10 PA	26 (5,8)	
11-20 PA	49 (10,8)	
> 20 PA	377 (83,4)	
Ex fumeurs		
Nombre de PA (n = 165)		39,0 (23,1)
Durée de l'arrêt en années (n = 159)		15,2 (12,2)
1 an	8 (5,0)	
2-5 ans	32 (20,1)	
6-10 ans	37 (23,3)	
11-15 ans	20 (12,6)	
> 15 ans	62 (39,0)	
Fumeurs actifs		
Nombre de PA (n= 281)		44,8 (23,5)

ZT : écart-type ; PA : paquets-années.

Parmis les patients non fumeur, 77,3% sont des femmes contre 14,2% des patients fumeurs. L'âge moyen au moment du diagnostic est sensiblement le même, environ 64 ans pour les deux groupes. Parmi les patients fumeurs 20,9% présentent un score de Performance Status > 1 contre 12,6% chez les patients non-fumeurs (**Tableau II-6**). Il y a également une différence notable entre les hommes dont 94,7% ont une histoire tabagique et les femmes avec 46,5% de fumeuses. Il n'y a pas de différence significative en fonction du statut tabagique en ce qui concerne le Performance Status au moment du diagnostic.

Tableau II-6 : Caractéristiques cliniques en fonction du statut tabagique

	Jamais Fumeurs	Fumeurs*	*p*
Âge (années)	n = 110	n = 506	
Moyenne (ET)	64,7 (13,3)	64,1 (10,9)	ns
Âge en classes (%)			<0,01
≤ 50 ans, *n* (%)	19 (17,3)	54 (10,7)	ns
51-60 ans, *n* (%)	23 (20,9)	129 (25,5)	ns
61-70 ans, *n* (%)	23 (20,9)	179 (35,4)	<0,01
71-80 ans, *n* (%)	34 (30,9)	111 (21,9)	<0,05
> 80 ans, *n* (%)	11 (10)	33 (6,5)	ns
Sexe (%)	n = 110	n = 521	<0,001
Hommes, *n* (%)	25 (22,7)	447 (85,8)	
Femmes, *n* (%)	85 (77,3)	74 (14,2)	
Performance Status (%)	n = 87	n = 421	ns
PS 0, *n* (%)	29 (33,3)	102 (24,2)	
PS 1, *n* (%)	47 (54,0)	231 (54,9)	
PS 2, *n* (%)	8 (9,2)	51 (12,1)	
PS 3, *n* (%)	3 (3,4)	31 (7,4)	
PS 4, *n* (%)	0 (0,0)	6 (1,4)	

ET : Ecart-type ; PS : Performance Status ; * actifs et anciens fumeurs

Les tumeurs sont plus souvent des adénocarcinomes chez les non fumeurs, des carcinomes épidermoïdes et des carcinomes à petites cellules ches les fumeurs. Une addiction oncogénique a été plus souvent recherchée chez les non fumeurs et chez les patients pour lequel un résultat interprétable est disponible, la mutation de l'EGFR est retrouvée plus souvent chez les non-fumeurs que chez les fumeurs (53% vs 10,4%, p<0,001) (**Tableau II-7**). Enfin, le stade au moment du diagnostic est plus avancé chez les patients non fumeurs (stade IV : 71,2% vs 56,5% ches les fumeurs), résultat également retrouvé dans l'étude KBP 2010.

Tableau II-7 : Caractéristiques des tumeurs chez les patients tabagiques

	Jamais fumeurs	Fumeurs*	*p*
Histologie	n = 110	n = 514	<0,0001
Adénocarcinome, *n* (%)	91 (82,7)	297 (57,8)	<0,0001
Carcinome épidermoïde, *n* (%)	6 (5,5)	125 (24,3)	<0,0001
CPC, *n* (%)	3 (2,7)	58 (11,3)	<0,01
Autres, *n* (%)	10 (9,1)	35 (6,8)	ns
Recherche d'une addiction oncogénique	n = 110	n = 511	<0,001
Oui, *n* (%)	80 (72,7)	256 (50,1)	
EGFR +, *n* (%)	35 (43,8)	23 (4,5)	<0,001
EGFR -, *n* (%)	31 (38,8)	179 (35,0)	
Non, *n* (%)	30 (27,3)	255 (49,9)	
Stade	n = 104	n = 487	
IA, *n* (%)	10 (9,6)	36 (7,4)	ns
IB, *n* (%)	6 (5,8)	24 (4,9)	ns
IIA, *n* (%)	5 (4,8)	15 (3,1)	ns
IIB, *n* (%)	1 (1,0)	22 (4,5)	ns
IIIA, *n* (%)	1 (1,0)	64 (13,1)	<0,0001
IIIB, *n* (%)	7 (6,7)	51 (10,5)	ns
IV, *n* (%)	74 (71,2)	275 (56,5)	<0,01

CPC : Carcinome à petites cellules ; *actifs et anciens fumeurs

II.2.5 Histologie

L'adénocarcinome est le sous-type histologique largement majoritaire à la Réunion avec 62,7% des tumeurs suivit par le carcinome épidermoïde avec 21,5% et le carcinome à petites cellules, 8,9% (**Tableau II-8**). La proportion d'adénocarcinome est en effet plus imortante dans la population totale de l'échantillon que dans les données nationales rapportées par l'étude KBP, on retrouve égalment ce résultat en sous-groupe lorsqu'on s'intéresse au sexe et également chez les patients fumeurs (pour les carcinomes bronchiques non à petite cellule).

Tableau II-8 : Comparaison de la répartition histologique entre les cas incidents à La Réunion entre 2013 et 2015 et la population de l'étude KBP 2010.

	La Réunion	KBP 2010	*p*
Total			
Adénocarcinome, *n* (%)	435 (62,7)	3199 (45,4)	<0,001
Carcinome épidermoïde, *n* (%)	149 (21,5)	1852 (26,3)	<0,01
Carcinome à petites cellules, *n* (%)	62 (8,9)	950 (13,5)	<0,001
Autres, *n* (%)	49 (7,1)	1050 (14,9)	<0,001
Hommes			
Adénocarcinome, *n* (%)	294 (58,0)	2237 (41,9)	<0,001
Carcinome épidermoïde, *n* (%)	128 (25,2)	1602 (30,0)	<0,05
Carcinome à petites cellules, *n* (%)	51 (10,1)	753 (14,1)	<0,001
Autres, *n* (%)	35 (6,9)	748 (14,0)	<0,001
Femmes			
Adénocarcinome, *n* (%)	141 (75,4)	960 (56,1)	<0,001
Carcinome épidermoïde, *n* (%)	21 (11,2)	248 (14,5)	ns
Carcinome à petites cellules, *n* (%)	11 (5,9)	226 (13,2)	<0,01
Autres, *n* (%)	14 (7,5)	277 (16,2)	<0,01
Fumeurs (CBNPC)			
Adénocarcinome, *n* (%)	297 (65,0)	2664 (50,0)	<0,001
Carcinome épidermoïde, *n* (%)	125 (27,4)	1774 (33,3)	<0,01
Autres, *n* (%)	35 (7,7)	890 (16,7)	<0,001

CBNPC : Carcinome non à petite cellule

II.2.6 Biologie moléculaire

Une analyse de biologie moléculaire a été demandée pour 388 patients, dont 291 résultats analysables pour l'EGFR, 313 pour KRAS, 312 pour ALK. Dans cette population, on retrouve 22,4% des échantillons analysables pour l'EGFR positifs, 24% pour KRAS et 4,5% pour ALK (**Tableau II-9**).

La grande majorité des patients porteur d'une altération moléculaire sont diagnostiqués à un stade tardif (85,2% à un stade 3 ou 4 vs. 14,8% à un stade 1 ou 2) mais présentent encore un état général conservé (81,1% avec stade OMS 0 ou 1). Parmi les patients avec une altération moléculaire, 31,8% sont non-fumeurs, 60,6% sont des hommes et 96,3% sont des adénocarcinomes. On retrouve des caractéristiques similaires dans l'étude Biomarqueurs France avec 84% de stades 3 ou 4, 72% avec un *Performance status* 0 ou 1, 19% de non-fumeurs, 65% d'hommes mais par contre seulement 76% d'adénocarcinomes, le reste étant représenté par la catégorie « Autres » (**Tableau I-9**).

Les patients présentant une mutation EGFR sont des femmes pour 52,2%, non fumeurs à 60,3% et porteurs d'un diagnostic d'adénocarcinome pour 98,5%. *A contrario*, les patients porteurs d'une mutation KRAS sont des hommes pour 78,7%, fumeurs pour 98,6% et porteurs d'un diagnostic d'adénocarcinome pour 94,5%.

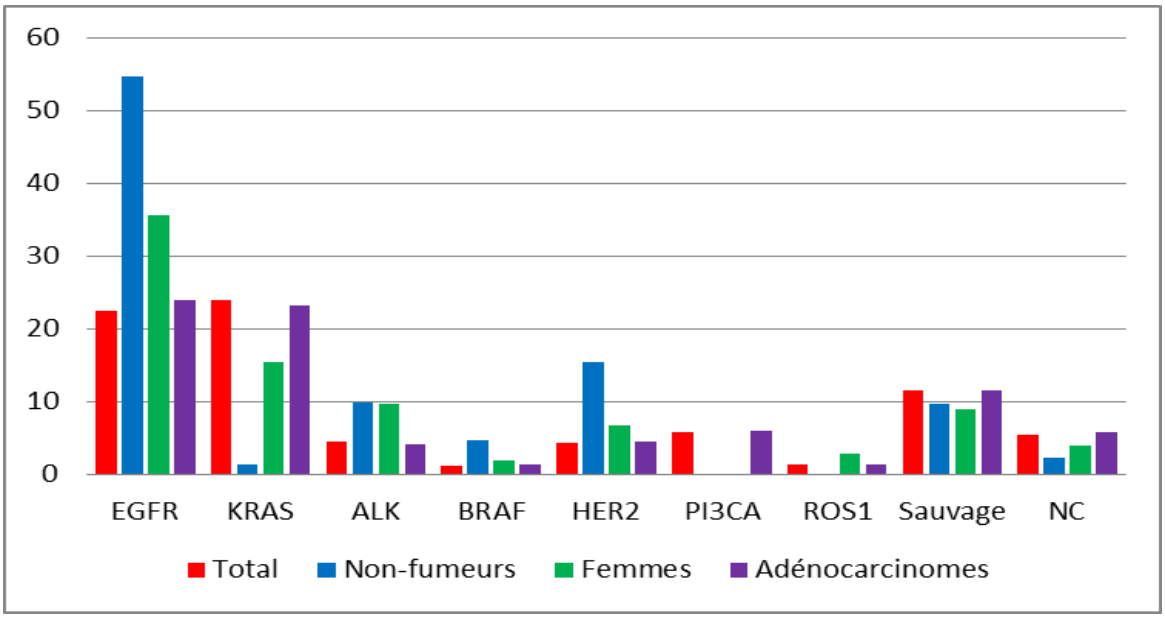
Tableau II-9 : Répartition des patients présentant une altération moléculaire de l'EGFR, KRAS ou ALK pour certaine caractéristiques cliniques

	EGFR n = 291	**KRAS** n = 313	**ALK** n = 312	**Sauvages**** n = 209	**Total** n = 388
Analyse positive, *n* (%*)	67 (22,4)	75 (24,0)	14 (4,5)	24 (11,5)	169 (43,6)
Age (médian)	65,5	63	52,5	60	63,5
Sexe					
Hommes, *n* (%)	32 (47,8)	59 (78,7)	4 (28,6)	8 (33,3)	100 (60,6)
Femmes, *n* (%)	35 (52,2)	16 (21,3)	10 (71,4)	16 (66,6)	65 (39,4)
Tabagisme					
Auncun, *n* (%)	35 (60,3)	1 (1,4)	7 (58,3)	1 (5,0)	48 (31,8)
Sevré, *n* (%)	12 (20,7)	29 (39,7)	3 (25)	8 (40,0)	44 (29,1)
Actif, *n* (%)	11 (19,0)	43 (58,9)	2 (16,7)	11 (55,0)	59 (39,1)
PS OMS					
0 ou 1, *n* (%)	47 (82,5)	43 (76,8)	10 (100)	8 (61,5)	107 (81,1)
≥ 2, *n* (%)	10 (17,5)	13 (23,2)	0 (0,0)	5 (38,5)	25 (18,9)
Histologie					
Adénocarcinome, *n* (%)	66 (98,5)	69 (94,5)	12 (85,7)	23 (95,8)	157 (96,3)
Autres, *n* (%)	1 (1,5)	4 (5,5)	2 (14,3)	1 (4,2)	6 (3,7)
Stade					
1 ou 2, *n* (%)	10 (15,4)	9 (12,7)	0 (0)	3 (13,6)	23 (14,8)
3 ou 4, *n* (%)	55 (84,6)	62 (87,3)	12 (100)	19 (86,4)	133 (85,2)

* Pourcentage du nombre de patients dont l'analyse a pu être réalisée
** Toutes les mutations (EGFR, KRAS, ALK, BRAF, HER, PI3K) ont pu être analysées et sont négatives
PS : Performance status

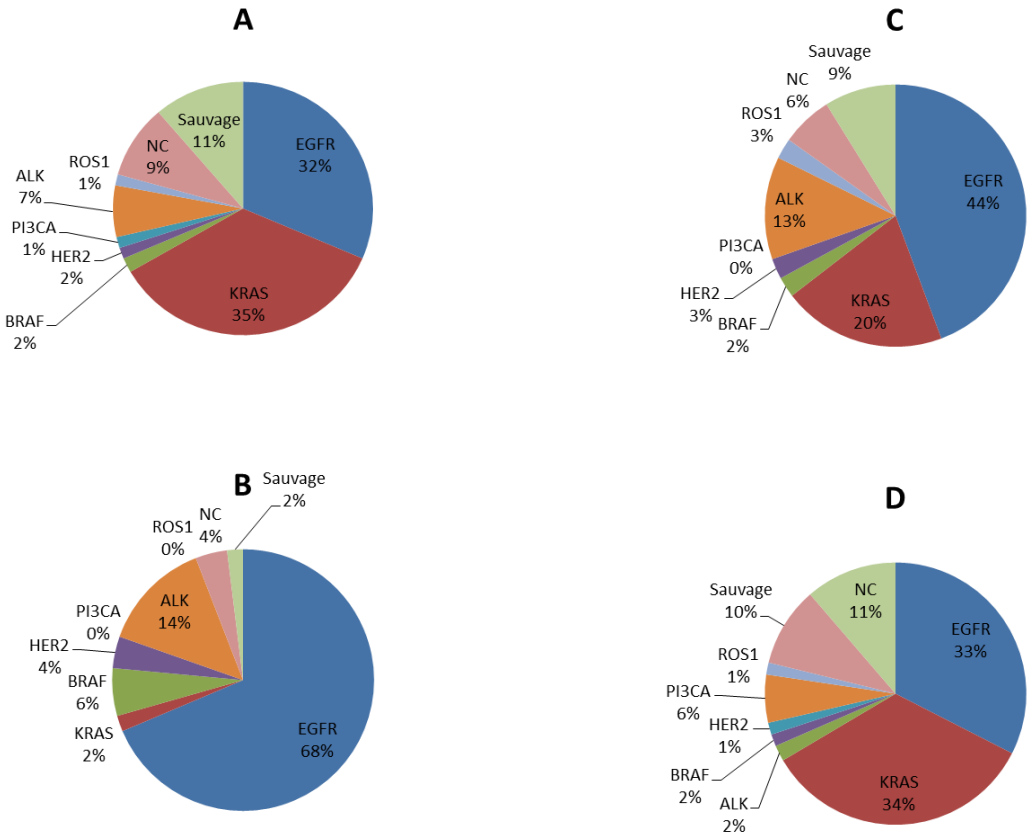
La **Figure II-2** rapporte le pourcentage d'analyses positives pour chaque altération moléculaire par rapport au nombre d'analyses dont les résultats sont disponibles pour chaque mutation et en fonction de différents groupe de patients.

Figure II-2 : Pourcentage d'analyses positives pour chaque altération moléculaire parmi les résultats disponibles ; A totaux, B chez les non-fumeurs, C chez les femmes, D parmi les adénocarcinomes.



Lorsque l'on regarde seulement les patients dont toutes les mutations ont été analysées, on ne retrouve qu'un patient sur cinq sans altération retrouvée. La mutation de KRAS reste majoritaire, suivie de près par la mutation de l'EGFR et de manière moins importante par ALK. Chez les patients présentant un facteur de risque d'altération moléculaire, la mutation de l'EGFR devient largement majoritaire, 44% chez les femmes et jusqu'à 68% chez les non-fumeurs. C'est nettement plus que dans l'étude Biomarqueurs France **(73)** mais dont le taux de patients sans altérations moléculaires atteignait 50% (dont 15% de patients « sauvages » et 35% de non connus). Le taux de patients sans altération se réduit à 15% chez les femmes et 6% ches les non-fumeurs. Notons la part non négligeable de la mutation ALK qui atteint près de 15% des patients dans ces deux sous-groupes.

Figure II-3 : Répartition des analyses moléculaires lorsque EGFR, ALK, KRAS, PI3CA, HER2 et BRAF ont été tous analysés. A : total, B : non-fumeurs, C : femmes, D : adénocarcinome. NC : lorsque tous les résultats ne sont pas interprétables ou que certains exons n'ont pu être analysés.



L'analyse détaillée des résultats a permis de regarder plus précisément le mécanisme de l'altération moléculaire en cause. Ainsi, on retrouve la prédominance de la délétion de l'exon 19 dans un cas sur deux d'altération de l'EGFR, suivi par la mutation ponctuelle de l'exon 21 dans près d'un tiers des cas, elle-même représentée quasi-exclusivement par la mutation L858R. L'altération de KRAS est due dans près de la moitié des cas à une mutation PG12C et dans près d'un quart

des cas à une mutation PG12V. Ces deux mutations sont portées par l'exon 2 (**Tableau II-10**).

Tableau II-10 : Répartition des mécanismes des altérations moléculaires de l'EGFR et de l'ALK

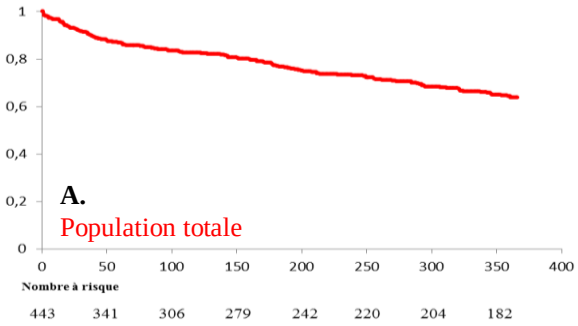
EGFR	n = 67
Délétion exon 19, *n* (%)	34 (50,7)
dont délétion E746_A750, *n* (%)	16 (47,1)
Mutation ponctuelle exon 21, *n* (%)	20 (29,9)
dont mutation L858R, *n* (%)	18 (90,0)
Autre, *n* (%)	10 (14,9)
Non connu, *n* (%)	3 (4,5)
KRAS	n = 75
PG12C, *n* (%)	35 (46,7)
PG12V, *n* (%)	17 (22,7)
Autre, *n* (%)	23 (30,7)

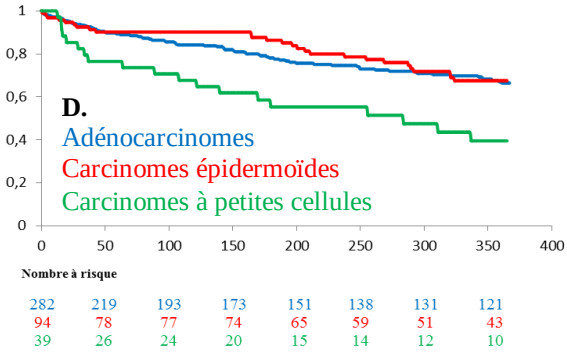
Parmi les patients suivis pour un adénocarcinome, 14,8% ont été traités avec une thérapie ciblée par inhibiteur de tyrosine kinase. Ce chiffre baisse à 9,0% dans la population globale de l'étude. Les patients porteurs d'une mutation accessible à un tel traitement (EGFR, ALK, BEAF, ROS1) ont reçu pour 53,5% d'entre eux cette classe de traitement.

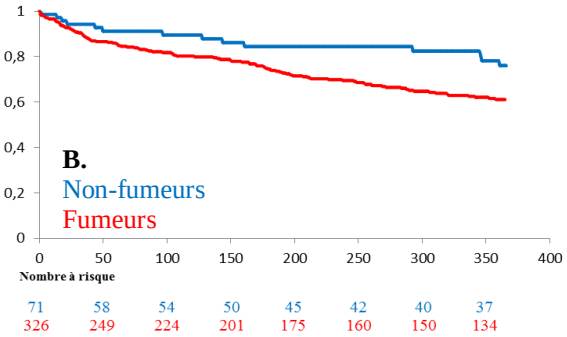
II.2.7 Survie

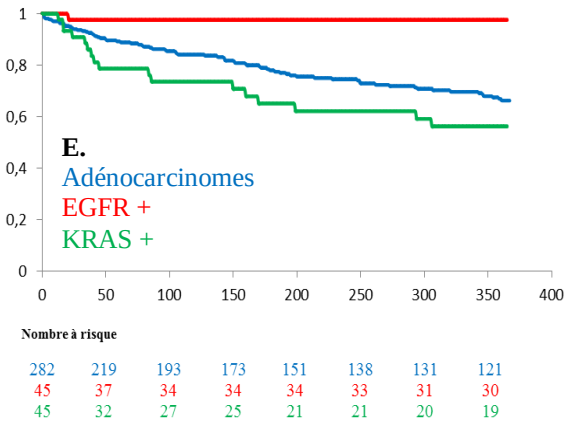
L'analyse a porté sur 443 patients diagnostiqués entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2014, les patients censurés pour perte de vue sont 132. Parmi ces patients, 157 sont décédés au bout d'un an de suivi soit 35,4%. L'analyse des courbes de survie montre qu'il existe une différence significative en faveur des patients non-fumeurs par rapport aux patients fumeurs ($p<0,05$). Cette différence est également retrouvée pour les sous-types histologiques, la survie est en effet meilleure pour les adénocarcinomes ou les carcinomes épidermoïdes par rapport aux carcinomes à petites cellules ($p<0,05$) dans les deux cas), il n'y a par contre pas de différence significative entre le groupe adénocarcinomes et le groupe carcinomes épidermoïdes. La présence de la mutation de sensibilité à l'EGFR améliore également la survie par rapport à la population globale de l'étude ($p<0,0001$) ou bien par rapport à la présence de la mutation KRAS ($p<0,0001$). Le stade localisé est aussi un facteur de bon pronostic ($p<0,0001$). Enfin il n'y a pas de différence au regard du sexe des patients (**Figure II-4**).

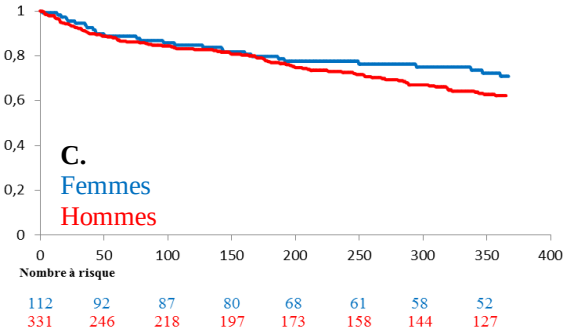
Figure II-4 : Courbes de survie dans plusieurs populations. A : totale ; B : statut tabagique, bleu = non fumeurs, rouge = fumeurs ; C : sexe, bleu = femmes, rouge = hommes ; D : histologie, bleu = adénocarcinomes, rouge = carcinomes épidermoïdes, vert = carcinomes à petites cellules ; E : Mutations, bleu = adénocarcinomes, rouges = mutation EGFR +, vert = mutation KRAS + ; F : Stade, bleu : avancé (IIIB et IV), rouge : localisé (I à IIIA).

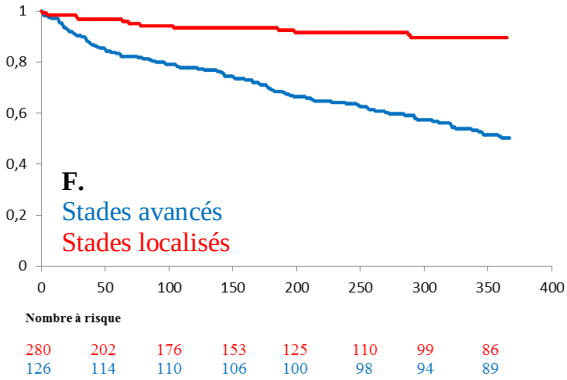












II.2.8 Délais de prise en charge

Afin d'améliorer la prise en charge, nous avons analysé les délais de prise en charge dans différents sous-groupes. Les délais retenus sont le delai entre la première consultation spécialisée (pneumologue ou oncologue) et la date du diagnostic, la date de la première RCP menant à une décision thérapeutique et la date de la mise en route d'un traitement spécifique, c'est-à-dire que les traitements symptômatiques comme la radiothérapie antalgique n'ont pas été retenus.

La première constatation est que la modalité du diagnostic est clairement associée aux délais de prise en charge, ainsi le diagnostic par endoscopie souple permet de raccourcir les délais par rapport à la ponction trans-thoracique sous contrôle scannographique ($p<0,0001$). Par rapport à la population totale, le diagnostic par endoscopie souple raccourci également les délais de manière significative ($p<0,0001$) alors que la ponction trans-thoracique sous contrôle scannographique les allonge ($p<0,0001$).

L'histologie cancer bronchique à petites cellules est associée avec un diagnostic histologique plus rapide (vs. population totale et adénocarcinome, $p<0,05$), une RCP plus précoce (vs. population totale, adénocarcinome et carcinome épidermoïde, $p<0.05$) et une prise en charge thérapeutique également plus précoce (vs. Population totale, adénocarcinome et carcinome épidermoïde, $p<0,0001$).

L'état général altéré (OMS ≥ 2) est un facteur de prise en charge accélérée pour tous les délais par rapport aux patients présentant un état général conservé ($p<0,05$).

C’est également le cas pour les stades avancés (≥ IIIB) par rapport aux stades précoces ($p<0,01$), mais aussi par rapport à la population totale ($p<0,05$). Notons que les stades précoces sont associés à un allongement de la prise en charge par rapport à la population totale ($p<0,05$).

Enfin, comme attendu, il n’y a pas de différence de délais de prise en charge en fonction du sexe et de l’âge. Il n’y a pas non plus de différence en fonction du statut mutationnel EGFR ou KRAS.

Les résultats des moyennes des délais de prise en charge sont rapportés dans le **Tableau II-11**.

Tableau II-11 : Délais moyens de prise en charge (en jours)

	Diagnostic	RCP	1er traitement
Total, *moyenne* (ET)	30,2 (56,7)	34,6 (46,3)	52,8 (48,3)
Sexe			
Hommes, *moyenne* (ET)	29,6 (54,3)	34,2 (43,5)	54,2 (50,3)
Femmes, *moyenne* (ET)	31,7 (63,3)	35,7 (53,7)	49,5 (42,9)
Âge			
< 75 ans, *moyenne* (ET)	27,6 (41,9)	33,0 (39,1)	51,4 (43,6)
≥ 75 ans, *moyenne* (ET)	43,1 (101,0)	43,8 (72,9)	65,6 (76,3)
Modalités diagnostic			
Endoscopie souple, *moyenne* (ET)*	13,0 (35,7)	23,9 (35,1)	38,2 (43,9)
Ponction sous scanner, *moyenne* (ET)	48,0 (68,5)	57,4 (57,5)	76,9 (53,7)
Autre, *moyenne* (ET)**	31,5 (64,0)	38,4 (52,3)	54,3 (34,9)
Histologie			
Adénocarcinome, *moyenne* (ET)	33,8 (62,2)	34,9 (44,9)	55,5 (43,9)
Carcinome épidermoïde, *moyenne* (ET)	28,9 (53,3)	38,0 (58,2)	63,6 (66,2)
CPC, *moyenne* (ET)	14,8 (21,4)	22,6 (26,8)	21,3 (15,4)
Autres, *moyenne* (ET)	22,9 (19,7)	36,8 (37,8)	45,7 (34,5)
Mutations			
EGFR +, *moyenne* (ET)	27,4 (40,5)	40,6 (49,4)	58,5 (46,8)
KRAS +, *moyenne* (ET)	30,9 (42,3)	35,6 (41,1)	62,3 (51,6)
Performance status			
< 2, *moyenne* (ET)	31,0 (48,0)	35,7 (42,4)	71,3 (52,2)
≥ 2, *moyenne* (ET)	25,4 (68,5)	30,2 (47,2)	43,8 (42,0)
Stade			
< IIIB, *moyenne* (ET)	51,4 (71,8)	42,3 (52,5)	54,4 (43,7)
≥ IIIB, *moyenne* (ET)	22,2 (48,5)	31,4 (42,7)	40,1 (35,9)

* Sauf écho-endoscopie bronchique ; ** Sauf chirurgie première ; EC : Ecart-type ; RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

CHAPITRE III : DISCUSSION

Dans ce travail, nous avons essayé de mettre en lumière les caractéristiques du groupe de patients atteints de cancers broncho-pulmonaires primitifs sur l'île de La Réunion. Pour cela, nous avons tenté d'une part d'identifier tous les patients diagnostiqués sur une période de trois ans allant du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015 et d'autre part de recueillir les données démographiques et cliniques associées à ces patients. De plus, l'ambition d'approcher l'exhaustivité a permis d'envisager d'analyser les données d'incidence.

Le regroupement de la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire primitif à La Réunion dans 3 sites dont les dossiers médicaux étaient déjà informatisés au début de la période de recueil a permis de retrouver un nombre de patients s'approchant de la réalité de cette pathologie. En effet, tous les patients pris en charge dans ces centres sont présentés en RCP au CHU. Le registre des cancers de La Réunion a utilisé pour son rapport de 2011 ces mêmes données de RCP, mais également les données du PMSI et de l'INSEE pour la mortalité. Dans ce travail, le PMSI a été utile en ce qui concerne la structure privée de la clinique Sainte Clotilde en permettant de ne pas omettre de patients qui y aurait été pris en charge sans aucun dossier disponible au CHU. Un autre argument qui va dans le sens d'un recueil proche de l'exhaustivité c'est la tendance générale à la stagnation de l'incidence du cancer du poumon à La Réunion. En effet, le registre des cancers constate une stagnation chez l'homme et une augmentation de 2,2% par an chez la femme jusqu'en 2011. En 2011, le registre rapporte 211 patients (dont 42 femmes), notre travail retrouve 220 patients en 2013, 223 en 2014 et 241 en 2015. Il faut apporter deux nuances à cela, d'abord notre étude prend en compte les patients extérieurs à l'ile diagnostiqués et

traités à La Réunion, on en compte 33 sur 3 ans (dont 12 mahorais 5 malgaches et 8 mauriciens). Ces patients ne sont pas enregistrés par le registre. D'autre part, nous n'avons pris en compte que les patients ayant un diagnostic histologique, alors que dans les registres, les fortes suspicions (examens radiologiques compatibles, terrain,…) ne pouvant bénéficier d'un diagnostic de certitude sont enregistrés.

Un des axes développés est la comparaison avec les résultats retrouvés au niveau mondial notamment pour l'incidence mais surtout au niveau national où des statistiques précises sont disponibles. Pour cela, les critères d'inclusions se sont rapprochés le plus possible de ceux des études et rapports auxquels nous voulions confronter nos résultats. Ainsi, l'étude la plus citée dans ce travail, l'étude des hôpitaux généraux KBP 2010 **(68)** a également inclus les cas incidents sur une durée de 1 an sur des critères histologiques. Cette cohorte nous a semblé particulièrement intéressante, d'une part par sa taille, en effet elle regroupe près d'un patient sur cinq diagnostiqué cette année là, d'autre part par les caractéristiques supplémentaires qu'elle collecte ayant permis une analyse unique de la population des cancers broncho-pulmonaires primitifs en France. Plusieurs catégories de résultats, par exemple sur le statut tabagique ou le sexe ont été présentées de la même manière afin de pouvoir réaliser une confrontation directe de ces résultats.

Une autre étude importante pour la comparaison a été l'étude Biomarqueurs France **(73)**, portant sur 17 679 analyses moléculaires consécutives sur une période de 1 an d'avril 2012 à avril 2013 dans les 28 plateformes régionales d'analyse génétiques réparties sur le territoire français donnant un panorama sans égal dans le monde sur la distribution des 6 mutations étudiées (EGFR, ALK, BRAF, KRAS, HER2 et PI3CA) parmi la population atteinte de cancer broncho-pulmonaire primitif en France.

L'enregistrement systématique dans le dossier informatique des résultats d'analyses moléculaires réalisées dans le service d'histologie et pathologies moléculaires des tumeurs de Bordeaux et l'analyse spécifique des ces résultats sont à l'origine d'une vue d'ensemble très complète du profil moléculaire de ce cancer à La Réunion. La recherche d'altération moléculaire à La Réunion, comme dans cette étude, suit les recommandations de l'INCa. Le résultat le plus remarquable est la proportion de patients présentant une mutation de sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR qui représente 22,4% des patients analysés contre 11% dans l'étude Biomarqueurs France 2010. Cette différence peut s'explquer par le mixage ethnique caractéristique de cette région. En effet, bien qu'il n'y ait bien sûr pas de statistiques à ce sujet, une importante communauté aux origines asiatique vit à La Réunion. Elles s'est constituée lors de plusieurs vagues d'immigration principalement en provenance de Chine et d'Asie du Sud Est. Ce taux plus important de mutations EGFR à La Réunion était préssenti depuis quelques années, mais il est ici pour la première fois mis en évidence. De plus chez ces patients près de la moitiés sont des hommes contre un tiers dans les résultats nationaux, nous n'avons pas à présent retrouvé d'explication satisfaisante à cette donnée.

L'analyse des mécanismes à l'origine des altérations moléculaires montre la prédominance de la délétion de l'exon 19 et de de la mutation ponctuelle L858R sur l'exon 21, ainsi que cela a déjà été retrouvé. Néanmoins on note un taux de déletions de l'exon 19 supérieur à ce que l'on a habituellement au dépend de la mutation L858R dont la fréquence est abaissée **(89)**. En revanche pour KRAS, le taux des différentes mutations est concordant avec les connaissance actuelles.

Le taux d'incidence standardisé à l'âge sur la population mondiale est comme cela avait déjà été constaté, inférieur au taux français et mondiaux. Les causes sont multiples, le tabagisme tout d'abord est moins important qu'en métropole pour toutes les classes d'âge, cela dit cette différence est relativement faible et ne peut expliquer à elle seul cet effet. Une autre piste d'explication pourrait être la plus faible exposition aux carcinogènes respiratoires environnementaux et notament d'origine professionnels. L'industrie à La Réunion est peu développée avec très peu de complexes industriels sur l'île, pour ce qui est de l'agriculture et du bâtiment (et notament de l'amiante). Il semble que la proportion de travailleurs dans ces secteurs soit la même qu'en métropole. La part du sous-diagnostic est par essence très difficile à estimer, on peut penser que le niveau d'accés au soins est afaibli par la précarité et fait partie des causes. Enfin, une composante génétique peut également participer.

L'évolution du TSA est en accord avec les précédentes observation, à savoir une augmentation de 2% par an chez la femme qui se poursuit et à l'inverse une stagnation voir un début de diminution chez l'homme qui reste à confirmer pour les années à venir. Il semble que cette tendance soit similaire à ce que l'on peut voir en métropole bien que l'augmentation chez la femme soit moins importante. On peut penser qu'il y ait un lien avec l'évolution des comportements tabagiques durant les dernières décennies comme c'est le cas en métropole, mais rien n'est établi en l'absence de données sur ce sujet. On peut noter que l'augmentation du TSA chez les femmes est moins importante (2% par an vs. 5% par an en métropole), peut-être en lien avec une pénétrance plus tardive du tabac chez les femmes réunionnaise avec un pic d'augmentation annuelle non encore atteint.

Le taux d'incidence est plus élevé dans le territoire Sud. Notons que dans ce territoire, la profession des agriculteurs est sur-représentée avec environ 1 patient sur 5, c'est en effet une partie plus rurale de l'île de La Réunion et c'est probablement un des facteurs (mais non le seul) expliquant cette différence d'incidence. En effet, c'est une population majoritairement masculine et fumeuse. Dans ce registre, seul 2 patients agriculteurs sont des femmes et seul 4 sont non-fumeurs (dont 2 sont les deux agricultrices). Il existe de plus probablement une exposition professionnelle non quantifiée dans cette population via l'exposition aux pesticides, qui est associée à une augmentation du risque de cancer pulmonaire **(90)**. Bien sûr, l'interprétation de ce résultat implique que nous supposons une répartition homogène de la population dans les 3 territoires.

L'endoscopie souple reste à La Réunion la méthode de diagnostic de référence permettant de diagnostiquer près de la moitié des patients, suivi par les ponctions guidées par imagerie pour presque 1 patient sur 3.

Le Performance Status est moins élevée que ce que l'on pourrait attendre malgré un stade au moment du diagnostic similaire voir avec une tendance plus tardif à La Réunion (non significatif). Le taux plus important de patients présentant une mutation de sensibilité à un inhibiteur de tyrosine kinase pourrait être en cause. Ces patients représentent 12,9% de la population dans ce travail et ils ont un état général meilleur malgré un stade au moment du diagnostic plus avancé.

Le nombre de fumeurs est également moins élevé dans la population des cancers broncho-pulmonaires primitifs à La Réunion par rapport à ce que l'on rapporte dans la même population en France ($p<0,001$). Encore une fois, la plus forte proportion de

patients présentant une altération moléculaire permet d'expliquer facilement ce résultat. Chez les fumeurs, le taux de patients tabagiques actifs est en revanche plus important (59,1% vs. 44,7%, p<0,001). Par contre, le profil des patients fumeurs actifs et ex-fumeurs est le même, que ce soit au regard de la consommation en PA ou de la durée de l'arrêt pour les derniers. L'âge au moment du diagnostic ne varie pas en fonction de l'âge, ce qui n'est pas le cas dans d'autres travaux français où le nombre de non fumeurs augmente avec l'augmentation de l'âge **(77,91)**. Cela dit se résultat n'est pas retrouvé dans tous les travaux, notament aux Etats-Unis **(92)**. Les caractéristiques des tumeurs entre les fumeurs et non-fumeurs sont en revanche celles retrouvées dans la cohorte nationale.

La répartition histologique montre un classement des tumeurs par ordre de fréquence similaire, par contre leur proportion change de manière significative avec un taux d'adénocarcinomes bien supérieur au taux national avec par contre des taux plus faibles pour le carcinome épidermoïde, le cancer bronchique à petites cellules et les autres sous-types. L'incidence supérieure des patients présentant une altération moléculaire est là aussi en cause, mais elle ne peut certainement pas expliquer une aussi grande différence. Cette augmentation du taux d'adénocarcinomes avec la cohorte nationale se retrouve dans tous les sous-groupes (hommes, femmes, fumeurs). On peut penser que les habitudes tabagiques des patients doivent jouer un rôle mais fautes de données exploitables sur le sujet on ne peut le montrer ici. Enfin peut-être existe-t'il des facteurs environnementaux et/ou génétiques associés à ce phénomène.

De manière intrinsèque, le schéma de ce travail ne permet pas de décrire la mortalité en terme de taux de mortalité. En revanche, la survie à un an a pu être évaluée et

comparée entre différents sous groupes. Les résultats en faveurs des femmes, des non-fumeurs, des stades précoces et des patients présentant une mutation de sensibilité à l'EGFR sont attendus et correspondent à ce que l'on retrouve dans la littérature. Le taux de survie brut est difficilement comparable au reste de la littérature. Le statut vital à 1 an n'est connu que pour 70,2% des patients contre 98,7% dans l'étude des hôpitaux généraux. Une des spécificités de La Réunion est la forte volonté des familles et des patients pour que la fin de vie soit prise en charge au domicile. Ainsi beaucoup de patients décèdent au domicile sans que cela ne soit consigné dans leur dossier médicaux. Sans l'accès aux données de décès de l'INSEE, ces patients sont considérés comme perdus de vue. Sur les 132 patients perdus de vue, au moins 42 (soit 31,8%) étaient considérés au moment de leur censure comme au-delà de toute ressource thérapeutique et 16 (soit 12,1%) en surveillance après un traitement curatif. L'autre grande cause de perte de vue est le changment du centre de prise en charge et notament les patients se faisant suivre dans le privé dont seul les données du PMSI ont été disponibles ici.

Les délais de prise en charge montrent l'importance de la modalité du diagnostic pour raccourcir ces délais. En effet, un avantage en faveur de l'endoscopie bronchique souple ressort nettement, cet examen est réalisable dans le même temps que la consultation, par le médecin peumologue et permet donc des délais de diagnostic très courts. Les délais sont également plus courts pour les patients avec un état général altéré ou un stade avancé, ce qui traduit la volonté d'accélérer la prise en charge de ces patients plus graves. D'autre part, il est interessant de remarquer que le statut mutationnel n'a pas d'influence sur ce paramètre, on peut

alors avancer que la délocalisation de la biologie moléculaire n'allonge pas la prise de décision et la prise en charge.

CHAPITRE IV : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans ce travail, nous avons décrit la population des patients pour lesquels ont été portés un diagnostic de cancer broncho-pulmonaire primitif entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2015 dans le département de La Réunion. Le taux d'incidence est plus faible qu'au plan national mais en augmentation au niveau local notament chez les femmes sans que pour l'instant cette augmentation ne faiblisse. Cette cohorte présente un taux d'adénocarcinomes ainsi qu'un taux d'altérations moléculaires induisant une sensibilité accrue aux inhibiteurs de tyrosine kinase supérieurs à la moyenne nationale. Bien que le nombre de fumeurs soit dans la moyenne nationale, le nombre de fumeurs actifs au moment du diagnostic reste élevé.

Ainsi, nous présentons ici un aperçu concernant la situtation du cancer-broncho-pulmonaire primitif à La réunion pour permettre de mieux apréhender et prévenir cette pathologie. Il faut, par exemple poursuivre les efforts déjà entrepris dans la lutte anti-tabac, on l'a vu le tabagisme reste un problème majeur sur cette île. De plus il semble important de prendre en compte le risque plus élevé de cancer chez le non-fumeur durant la phase de dépistage. Il faut également être attentif à proposer une endoscopie souple diagnostic au plus grand nombre de patients.

Le receuil de données réalisé pour cette observation a pris en compte d'autres paramètres qui ont été relevés comme le traitement ou les localisations métastatiques qui ont été peu exploités ici mais qui peuvent servir à des travaux ultérieurs pour afiner notre connaissance de ces patients. Egalement, il a été remis au service de Registre des cancers de l'Océan Indien pour aider à l'établissement des futurs rapports.

Il faut bien sûr continuer cet effort de recueil que nous avons déjà poursuivi en 2016 concernant l'hôpital de Saint-Pierre, afin de suivre de près l'évolution de cette population.

1. Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Third edition. WHO; 2004.

2. Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Fourth edition. WHO; 2015

3. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. Lung Cancer 2014;84(1):13–22.

4. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, et al. Fifty-Year Study of Lung and Bladder Cancer Mortality in Chile Related to Arsenic in Drinking Water. JNCI J Natl Cancer Inst 2007;99(12):920–8.

5. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer 2001;31(2–3):139–48.

6. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011;6(2):244–85.

7. Yim J, Zhu L-C, Chiriboga L, Watson HN, Goldberg JD, Moreira AL. Histologic features are important prognostic indicators in early stages lung adenocarcinomas. Mod Pathol 2007;20(2):233–41.

8. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes-the Achilles heal of cancer. Science 2002;297(5578):63–4.

9. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100(1):57–70.

10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144(5):646–74.

11. Kaelin WG. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. Nat Rev Cancer 2005;5(9):689–98.

12. Référentiel national pour la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules. INCa; 2015

13. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. Nat Rev Cancer 2009;9(7):463–75.

14. Collin de l'Hortet A, Gilgenkrantz H, l&#xe8, ne, Guidotti J-E, Collin de l'Hortet A, et al. EGFR: A Master Piece in G1/S Phase Transition of Liver Regeneration, EGFR: A Master Piece in G1/S Phase Transition of Liver Regeneration. International Journal of Hepatology, International Journal of Hepatology 2012;2012, 2012:e476910.

15. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer 2007;7(3):169–81.

16. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013;19(8):2240–7.

17. Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. Br J Cancer 2005;92(1):131–9.

18. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007;448(7153):561–6.

19. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007;2(8):694–705.

20. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition. UICC; 2009

21. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. J Am Med Assoc 1950;143(4):329–36.

22. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. Bull World Health Organ 1950;77(1):84–93.

23. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel K-H, Johnen G, Pohlabeln H, et al. Cigarette smoking and lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. Int J Cancer 2012;131(5):1210–9.

24. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. J Epidemiol Community Health 1978;32(4):303–13.

25. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. BMJ 2000;321(7257):323–9.

26. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC; 2004

27. Ferketich AK, Niland JC, Mamet R, Zornosa C, D'Amico TA, Ettinger DS, et al. Smoking status and survival in the national comprehensive cancer network non-small cell lung cancer cohort. Cancer 2013;119(4):847–53.

28. Weaver KE, Rowland JH, Augustson E, Atienza AA. Smoking concordance in lung and colorectal cancer patient-caregiver dyads and quality of life. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20(2):239–48.

29. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. BMJ 2004;328(7431):72.

30. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ 1997;315(7114):980–8.

31. Boffetta P, Autier P, Boniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. J Occup Environ Med 2010;52(4):399–406.

32. Luce D, Stücker I, ICARE Study Group. Investigation of occupational and environmental causes of respiratory cancers (ICARE): a multicenter, population-based case-control study in France. BMC Public Health 2011;11:928.

33. Bruce N, Dherani M, Liu R, Hosgood HD, Sapkota A, Smith KR, et al. Does household use of biomass fuel cause lung cancer? A systematic review and evaluation of the evidence for the GBD 2010 study. Thorax 2015;70(5):433–41.

34. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med 2011;32(4):605–44.

35. Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, et al. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 2013;132(5):1162–9.

36. Sox HC. Screening for lung cancer with chest radiographs. JAMA 2011;306(17):1916–8.

37. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA 2011;306(17):1865–73.

38. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365(5):395–409.

39. Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France - Point de situation sur les données disponibles - Analyse critique des études contrôlées randomisées. HAS; 2016

40. Delva F, Margery J, Brochard P, Laurent F, Petitprez K, Pairon JC. Recommandations de bonne pratique : surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pulmonaires. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2016

41. Référentiel National sur la prise en charge du cancer bronchique à petites cellules. INCa; 2015

42. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Annals of Oncology 2014;25(8):1475–84.

43. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology 2015;26(8):1573–88.

44. Fruh M, De Ruysscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013;24(suppl 6):VI99-VI105.

45. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology 2014;25(9):1681–90.

46. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014;25(suppl 3):III27-III39.

47. Vansteenkiste J, Crino L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014;25(8):1462–74.

48. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013;24(suppl 6):VI89-VI98.

49. Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, et al. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. JCO 2015;33(34):4106–11.

50. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. JCO 2015;33(30):3488–515.

51. Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. JCO 2015;33(18):2100–5.

52. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, Huang J, Mino-Kenudson M, Ramalingam SS, et al. Molecular Testing for Selection of Patients With Lung Cancer for Epidermal Growth Factor Receptor and Anaplastic Lymphoma Kinase Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Guideline. JCO 2014;32(32):3673–9.

53. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 1995;311(7010):899–909.

54. Evans WK, Osoba D, Feld R, Shepherd FA, Bazos MJ, DeBoer G. Etoposide (VP-16) and cisplatin: an effective treatment for relapse in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1985;3(1):65–71.

55. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649–55.

56. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31(23):2895–902.

57. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet 2014;383(9928):1561–71.

58. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008;26(21):3552–9.

59. Cortot AB. Traitements ciblés et immunothérapie : quel apport en pratique ? Revue des Maladies Respiratoires Actualités 2015;7(1):51–62.

60. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009;15(23):7412–20.

61. Roswit B, Patno ME, Rapp R, Veinbergs A, Feder B, Stuhlbarg J, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. Radiology 1968;90(4):688–97.

62. Globocan 2012. Lung cancer incidence and mortality worldwide in 2012. IARC 2012

63. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa C, Kohler M, pineros M, et al. Cancer Incidence in Five Continents Vol. X. IARC; 2014

64. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al. The Global Burden of Cancer 2013. JAMA Oncol 2015;1(4):505–27.

65. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet 2015;385(9972):977–1010.

66. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides. INVS; 2013

67. Les cancers en France en 2014. INCa; 2015

68. Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: The KBP-CPHG studies. Lung Cancer 2013;81(1):32–8.

69. Bardot M. Le Cancer à La Réunion. ORS Océan Indien; 2015

70. Caliez F, Chirpaz E, Ravault M. Etude sur le cancer, évolution jusqu'à 2011. ARS OI; 2013

71. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Bénichou-Flurin M, et al. [Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the general French hospital centers]. Rev Mal Respir 2002;19(6):727–34.

72. Debieuvre D, Locher C, Neidhardt A-C, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens A-S, et al. [Ten-year evolution in non-small-cell lung cancer according to sex. Results of the KBP-2010-CPHG study by the College of General Hospital Respiratory Physicians]. Rev Mal Respir 2014;31(9):805–16.

73. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016;

74. Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité. INCa; 2014

75. Guignard R, Beck F, Richard J-B, Lermenier A, Wilquin J-L, Nguyen-Thanh V. La consommation de tabac en France en 2014 : caractéristiques et évolutions récentes - Évolutions n°31. Inpes; 2015.

76. Ribassin-Majed L, Hill C. Trends in tobacco-attributable mortality in France. Eur J Public Health 2015;25(5):824–8.

77. Coëtmeur D, Leveiller G, Frappat V, Martin M, Peureux M, Dehette S, et al. Relation entre cancer bronchique primitif et consommation tabagique. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. Revue des Maladies Respiratoires 2016

78. Richard J-B. Premiers résultats du Baromètre santé DOM 2014. Inpes 2015

79. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. Lancet 2011;377(9760):139–46.

80. Imbernon E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. INVS; 2003.

81. Gilg Soit Ilg A, Houot M, Audignon Durand S, Brochard P, El Yamani M, Imbernon E, et al. Estimation des parts attribuables de cancers aux expositions professionnelles à l'amiante en France : utilisation des matrices développées dans le cadre du programme Matgéné. 2015.

82. Base chiffres clés : évolution et structure de la population 2013. INSEE; Jun 2013

83. Caliez F. La population de la Réunion. ARS OI 2012

84. Bilan économique 2015 - La Réunion renoue avec la croissance. INSEE; 2015.

85. Nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles. INSEE; 2003

86. Segi M, Tōhoku Daigaku., Nippon Taigan Kyokai. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan. 1960;

87. Doll R, Waterhouse JA. Cancer in Five Continents Vol I. Geneva: UICC; 1966.

88. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Enregistrement des Cancers : Principes et Méthodes. IARC. 1996

89. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. Int J Cancer 2006;118(2):257–62.

90. Jones RR, Barone-Adesi F, Koutros S, Lerro CC, Blair A, Lubin J, et al. Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: an updated analysis. Occup Environ Med 2015;72(7):496–503.

91. Quoix E, Monnet I, Scheid P, Hamadouche A, Chouaid C, Massard G, et al. IFCT 02-02 : la prise en charge du cancer bronchique chez les patients âgés de 70 ans et plus en France. Revue des Maladies Respiratoires 2010;27(5):421–30.

92. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung cancer incidence in never smokers. J Clin Oncol 2007;25(5):472–8.

Titre : Le cancer broncho-pulmonaire dans le département de La Réunion

Résumé : Le cancer broncho-pulmonaire primitif est une pathologie fréquente liée majoritairement à des facteurs environnementaux mais également génétiques. Dans le département de la Réunion, la population des patients atteints de cette pathologie n'a pas été précisément étudiée. Ce travail a cherché à identifier tous les cas incidents sur une période de trois ans afin d'analyser les caractéristiques de ces patients et de pouvoir les comparer à l'échelle nationale.

Pour atteindre cet objectif, nous avons identifiés les patients concernés et recueilli rétrospectivement les informations concernant plusieurs caractéristiques démographiques et cliniques pour chaque patient.

Dans ce travail, les cas incidents de cancers bronchiques à la Réunion ont été analysés, à partir des données de réunion de concertation pluridisciplinaire, sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015. Au total, 708 cas incidents de cancers bronchiques primitifs ont été identifiés. Le taux standardisé à l'âge (TSA) est de 21,3/100 000 habitants et par an. Le TSA est de 10,7 chez la femme et 33,9 chez l'homme. L'incidence se situe parmi les plus bas des departements français. Chez la femme une augmentation de 2% par an du TSA est observée alors qu'il existe une stagnation chez l'homme. L'âge moyen au diagnostic est de 64 ans avec un pic d'incidence entre 70 et 74 ans. Le diagnostic se fait généralement à un stade avancé avec 69,2% des patients diagnostiqués à un stade ≥ IIIB. L'état général reste cependant conservé chez la majorité des patients (79,4% ayant un stade OMS 0 ou 1). Le nombre de non-fumeurs est relativement élevé et concerne 17,4% des patients. Le taux d'adénocarcinomes est de 62,7% contre 21,5% pour les carcinomes épidermoïdes. Les altérations moléculaires majoritaires concernent pour 24,0% une mutation du gène KRAS, 22,4% une mutation de l'EGFR et 4,5% un réarrangement ALK.

Ces résultats mettent en lumière un TSA parmi les plus faibles en France associé à un taux d'adénocarcinomes et bien supérieur, également un taux de patients accessibles à un traitement ciblé accru. Ce travail permet de mieux connaitre la population des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire primitif à La Réunion dans le but d'optimiser le dépistage et la prise en charge de ces patients.