



**HAL**  
open science

# Survie et caractéristiques épidémiologiques des femmes atteintes de cancer pulmonaire à La Réunion

Aurélie Kienlen

► **To cite this version:**

Aurélie Kienlen. Survie et caractéristiques épidémiologiques des femmes atteintes de cancer pulmonaire à La Réunion. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02995104

**HAL Id: dumas-02995104**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02995104>**

Submitted on 9 Nov 2020

**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.

**UNIVERSITE DE LA REUNION  
UFR SANTE**

Année : 2020

N° : 2020LARE037M

**THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Discipline : Pneumologie

**Survie et caractéristiques épidémiologiques des femmes atteintes de cancer  
pulmonaire à la Réunion**

Présentée et soutenue publiquement le 08/10/2020 à 20h00  
à La Réunion

Par **Aurélie KIENLEN**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur MAZIERES Julien**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur GUILLEMINAULT Laurent**

**Madame la Professeure MARIMOUTOU Catherine**

**Monsieur le Docteur MICHEL André**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur HUCHOT Eric**

## **TABLES DES MATIERES**

Liste des abréviations.....	4
Chapitre I : Introduction.....	5
A) Introduction de l'étude.....	5
B) Données épidémiologiques.....	6
1- Incidence et mortalité du cancer du poumon dans le monde.....	6
2- Incidence et mortalité du cancer du poumon en France.....	6
3- Incidence et mortalité du cancer du poumon à La Réunion.....	7
C) Facteurs de risques.....	8
1- Tabac.....	8
2- Cannabis.....	10
3- Génétique et antécédents familiaux.....	10
4- Maladies pulmonaires.....	11
5- Polluants atmosphériques, professionnels et domestiques.....	12
6- Hormonodépendance.....	13
7- Nutrition.....	13
8- Infections virales.....	14
Chapitre II : Matériel et méthodes.....	15
A) Conception de l'étude.....	15
B) Objectifs.....	15
C) Analyses statistiques.....	16
Chapitre III : Résultats.....	17
A) Données cliniques.....	17
B) Survie globale selon le sexe.....	23
C) Survie sans progression selon le sexe.....	25
D) Tolérance du traitement.....	26
Chapitre IV : Discussion.....	28
Chapitre V : Conclusion.....	31
Références bibliographiques.....	32
Annexes.....	39

## Sommaire des figures et tableaux

Figure 1 : Evolution des taux d'incidence standardisés des cancers pour les principales localisations entre 1990 et 2013, chez les femmes à La Réunion d'après le Registre des Cancers

Figure 2 : Evolution du taux standardisé de mortalité par cancer du larynx, de la trachée, des bronches et des poumons à La Réunion et en métropole selon le sexe, d'après l'Inserm CépiDC

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients selon le sexe

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie selon le sexe (A) et traitements systémiques reçus pour les stades métastatiques (B)

Tableau 3 : Altérations moléculaires identifiées pour les adénocarcinomes selon le sexe

Figure 4 : Courbe de survie globale hommes et femmes selon Kaplan-Meier à la Réunion sur la période

Tableau 4 : Médiane de survie globale selon le stade de la maladie et le type histologique

Tableau 5 : Survie globale selon le sexe après stratification sur les facteurs pronostics selon le modèle de Cox

Figure 5: Estimations non paramétriques des fonctions d'incidence cumulative des décès (statut: 1) et de la progression (statut: 2) selon le sexe, méthode de Fine and Gray

Tableau 6 : Survie sans progression selon le sexe après stratification sur les facteurs pronostics en analyse univariée et multivariée selon le modèle de Fine and Gray

Tableau 7 : Toxicités selon le sexe chez les patients traités par chimiothérapie, radio-chimiothérapie, immunothérapie ou thérapie ciblée

## Liste des abréviations

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CBNPC : Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules

CBP: Cancer Bronchopulmonaire

CIRC : Centre International de Recherche contre le Cancer

CPC : Carcinome à Petites Cellules

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HPV : Human Papillomavirus

IMC : Index de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

INDS : Institut National des données de santé

IRSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene

ORS : Observatoire Régional de la Santé

PA : Paquets Années

PDL-1 : Programmed Death-Ligand 1

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RCC : Réseau Régional de Cancérologie

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

THS : Traitements Hormonaux Substitutifs

TIS : Taux d'Incidence Standardisé

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Chapitre I : Introduction

### A) Introduction de l'étude

Le cancer bronchopulmonaire (CBP) est une pathologie fréquente dans le monde, de mauvais pronostic, constituant la première cause de décès par cancer.

En France métropolitaine notamment, il occupe la première place des décès par cancer chez l'homme, et la seconde chez la femme après le cancer du sein (1).

Chez la femme, son incidence est en constante augmentation depuis quelques années en France métropolitaine et à La Réunion, alors qu'elle stagne voire diminue chez l'homme. Son principal facteur de risque reste le tabac. Les expositions environnementales, notamment les polluants atmosphériques ou domestiques jouent un rôle dans le développement du cancer du poumon, souvent difficilement quantifiables.

Chez la femme, la consommation de tabac est en augmentation en France métropolitaine et à La Réunion, expliquant en grande partie l'augmentation de l'incidence de cancer pulmonaire dans cette population.

Cependant, des facteurs génétiques entrent également en jeu puisque l'on observe une proportion grandissante de diagnostic chez des non-fumeurs, présentant plus souvent des altérations moléculaires telles que la mutation du gène codant pour l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) pour lesquelles la prise en charge thérapeutique est spécifique, avec l'utilisation de thérapies ciblées. Cette altération moléculaire est le plus souvent retrouvée pour les adénocarcinomes, chez les femmes, chez les non-fumeurs, et dans les populations asiatiques (2-3).

A la Réunion, le métissage de population d'origine asiatique et indienne est à l'origine d'une incidence plus importante de taux de mutations EGFR des cancers bronchopulmonaires par rapport à la France métropolitaine.

L'augmentation de l'incidence du cancer du poumon chez les femmes est aussi attribuée en partie aux expositions environnementales, aux facteurs hormonaux et aux virus oncogènes. Traditionnellement, les Réunionnais sont également exposés à la cuisine au feu de bois et aux vapeurs d'huiles de friture. Professionnellement, une grande partie des réunionnais sont exposés à des pesticides liés à l'agriculture, part économique importante du territoire. Par ailleurs, plusieurs études internationales, américaines, asiatiques et européennes rapportent que les femmes atteintes d'un cancer du poumon présentent de meilleurs taux de survie que les hommes indépendamment de l'âge, du stade de la maladie et du type de

traitement (4,5,6).

Nous avons donc étudié la survie, les caractéristiques épidémiologiques et histologiques d'une cohorte rétrospective de 501 patients, hommes et femmes à La Réunion chez qui un diagnostic de cancer pulmonaire a été posé entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2018.

## **B) Données épidémiologiques**

### **1- Incidence et mortalité du cancer du poumon dans le monde**

Le cancer bronchopulmonaire est une pathologie fréquente dans le monde, grave, constituant la première cause de décès par cancer (18,4%) (7).

D'après le dernier rapport publié en 2018 par le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC), il représente 11,6 % des cas de cancers diagnostiqués, son incidence est de 2,1 millions par an, et 1,8 millions de décès lui sont attribuables en 2018 (7).

Parmi les hommes, le cancer du poumon est la première cause de décès dans l'ensemble des pays. Chez les femmes, il est la première cause de décès dans de nombreux pays développés, en Europe du Nord et de l'Est. L'incidence la plus importante chez l'homme est retrouvée en Polynésie, en Asie et en Europe de l'Est. Chez les femmes, l'incidence la plus importante est retrouvée en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest, plus particulièrement au Danemark et aux Pays-Bas, en Australie et Nouvelle-Zélande.

### **2- Incidence et mortalité du cancer du poumon en France**

En France métropolitaine, d'après les données rapportées par l'Institut National du Cancer (INCa), on estime l'incidence à 46 363 par an, dont 31231 hommes et 15132 femmes (1). Chez l'homme sur la période 1990 à 2018, on note une diminution de l'incidence du cancer du poumon de -0,1 % avec une diminution globale en moyenne de -0,3 par an entre 2010 et 2018. Chez la femme, on retrouve par contre une augmentation de 5,3 % de 1990 à 2018, avec une augmentation moyenne par an de 5 % sur la même période.

Concernant la mortalité, les derniers rapports disponibles des registres des cancers du réseau Francim font état de 22 761 décès en 2018 chez l'homme et 10 356 chez la femme (1).

Chez l'homme, on retrouve une diminution moyenne de 1,6 % par an et chez la femme une augmentation de 3 % par an. Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la deuxième cause chez la femme après le cancer du sein. Dans d'autres pays, il est déjà devenu la première cause de décès chez les femmes.

Lorsque l'on s'intéresse à la survie nette conditionnelle rapportée par une étude du réseau Francim sur la période de 2005 à 2012 (8), celle-ci est de 16 % chez les hommes à 5 ans et de

20 % chez les femmes à 5 ans.

### 3- Incidence et mortalité du cancer du poumon à La Réunion

En 2019, l'Observatoire Régional de la Santé (ORS) de l'Océan Indien a publié un rapport basé sur le Registre des cancers pour référencer les cas incidents, des données de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) pour l'analyse de la mortalité, du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) dont l'analyse porte sur les séjours hospitaliers pour lesquels il a été rapporté un diagnostic principal de tumeur ainsi que du Réseau Régional de Cancérologie (RCC) de la Réunion, ONCORUN.

En 2013, le Registre des Cancers de La Réunion a enregistré 2 397 cas de cancers invasifs et pathologies hématologiques malignes dans la population réunionnaise, dont 1 323 chez les hommes et 1 074 chez les femmes.

Concernant le cancer du poumon, on retrouve un Taux d'Incidence Standardisé (TIS) de 36,5 pour les hommes (contre 51,4 en métropole en 2012) et de 9.7 chez les femmes en 2013 (contre 18,6 en métropole) (9). Sur la période 1990-2013, la tendance paraît plutôt à la baisse chez les hommes, alors que chez les femmes on note une augmentation régulière pour les cancers du poumon sur toute la période (Figure 1), soit des résultats similaires à ceux rapportés en France métropolitaine pour les deux sexes.

En termes d'incidence, il occupe la deuxième place derrière le cancer de la prostate chez les hommes, et la quatrième place chez les femmes, chez qui le cancer du sein est le plus fréquent.

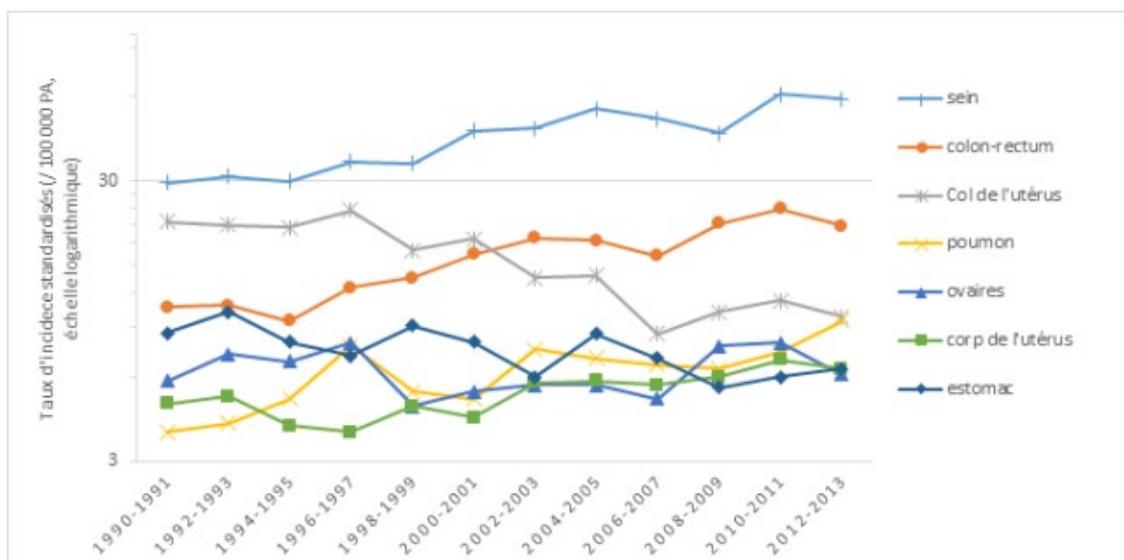


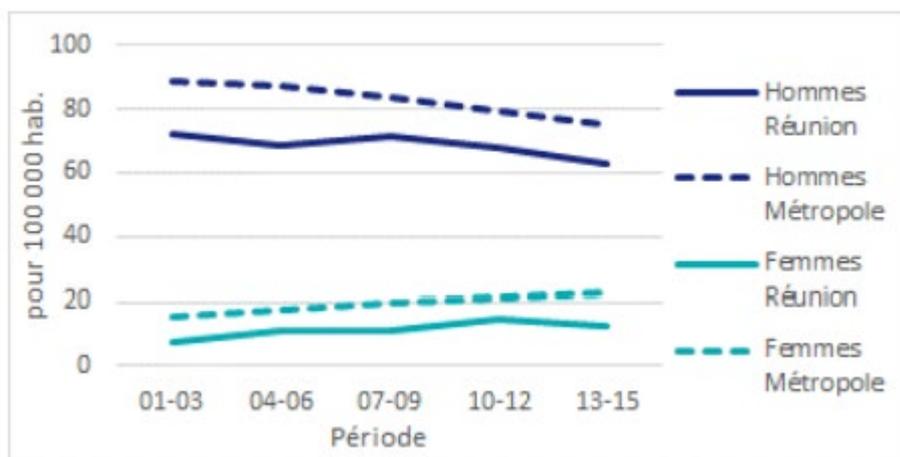
Figure 1 : Evolution des taux d'incidence standardisés des cancers pour les principales

## localisations entre 1990 et 2013, chez les femmes à La Réunion d'après le Registre des Cancers (9)

En moyenne, on observe 1 123 décès par an liés au cancer entre 2013 et 2015 à La Réunion, dont 674 hommes et 449 femmes.

Il s'agit de la deuxième cause de décès chez les Réunionnais derrière les maladies de l'appareil circulatoire, mais de la première cause de décès chez les moins de 65 ans. A structure de population équivalente, on note moins de décès par cancers sur l'île qu'en métropole (où les cancers représentent la première cause de décès).

A La Réunion comme en métropole, le cancer du poumon reste le plus mortel des cancers chez les hommes représentant 23,4% des décès par cancers. Pour les femmes, les décès par cancer du sein représentent la première cause de décès par cancer, le cancer du poumon étant à la troisième place (9,4%) après le cancer du côlon. Sa mortalité attribuable est à la baisse chez les hommes depuis 2001 mais à la hausse chez les femmes (Figure 2).



**Figure 2 : Evolution du taux standardisé de mortalité par cancer du larynx, de la trachée, des bronches et des poumons à La Réunion et en métropole selon le sexe, d'après l'Inserm CépiDC (9)**

### C) Facteurs de risques

#### 1- Tabac

Le tabac est le principal facteur de risque de cancers.

En France chaque année 60 000 décès sont liés au tabac, dont 44 000 sont des décès par cancers. Le risque encouru par un fumeur de développer un cancer va être lié à trois facteurs : la consommation moyenne de tabac, la durée et l'âge de début du tabagisme. La durée et la consommation moyenne par an sont estimées en nombre de Paquets Années (PA). A

tabagisme égal, la durée est le principal déterminant du risque de cancer du poumon (10,11). Le tabagisme est le premier facteur de risque de cancer du poumon, responsable de 8 cancers sur 10 chez les hommes (83%) et de 7 cancers sur 10 chez les femmes (69%) selon les rapports du CIRC. L'augmentation du tabagisme depuis les années 60 a conduit à une multiplication par 5 du nombre des cancers du poumon chez la femme en France, alors que l'incidence baisse chez l'homme (12).

La lutte contre les cancers liés au tabac figurait dans les objectifs prioritaires du 3<sup>ème</sup> plan cancer 2014-2019, avec deux enjeux de santé : éviter l'entrée dans le tabagisme, en priorité chez les jeunes, et favoriser l'arrêt du tabac.

Le tabagisme passif, défini par l'exposition à la fumée du tabac dans l'environnement, est également reconnu comme cancérigène avéré pour l'homme depuis 1984 par l'United States Environmental Protection Agency, avec un risque de développer un cancer bronchique multiplié par 1,2. Il touche plus souvent la femme, dans la cohorte de l'étude BIOCAST en France on observait une exposition passive chez 64% des femmes contre 38% chez les hommes, et le plus souvent une exposition au domicile que sur le lieu de travail (13).

Le tabac est le principal facteur de risque de cancer du poumon, tout type histologique confondu.

L'étude KBP-2010-CPHG comparant les caractéristiques de groupes « fumeurs » et « non-fumeurs » suggère cependant une carcinogénèse bronchique « dose-dépendante ». En effet, le pourcentage d'adénocarcinomes retrouvés dans la cohorte diminue avec l'augmentation de la consommation de tabac en PA et inversement, le pourcentage de carcinomes épidermoïdes ou de cancers à petites cellules augmente avec l'importance du tabagisme (11).

Des études suggèrent également une augmentation de la prévalence d'adénocarcinomes avec la modification au cours des dernières décennies de la fabrication des cigarettes, les cigarettes plus légères permettant une inhalation plus profonde de substances carcinogènes dont les nitrosamines (14,15).

Une sensibilité particulière des femmes au tabac est également évoquée dans la littérature depuis les années 90, qui seraient plus à risque que les hommes de développer un cancer du poumon à consommation égale (16), mais cette hypothèse reste actuellement controversée (17,18).

A La Réunion, le dernier bulletin de Santé Publique rapporte une prévalence standardisée du tabagisme quotidien chez les 18-75ans en 2014 de 24,1 %, proche de celle observée en France métropolitaine (26,9%) (19). La répartition par genre de fumeurs quotidiens était de 32,1 % chez les hommes et 20,2 % chez les femmes, ce qui est plus faible que la consommation des

femmes en métropole sur la même année, estimée à 24,6%, alors que la consommation quotidienne est superposable pour les hommes.

D'après un précédent travail de thèse réalisé sur la période 2013-2015, 82,6% des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) du département survenaient chez des patients fumeurs ou anciens fumeurs, chez les femmes seulement 46,4% avaient un passé tabagique (20).

## **2- Cannabis**

L'exposition prolongée à la fumée de cannabis est probablement un facteur de risque de développement du cancer bronchique. Elle présente de nombreuses caractéristiques communes à la fumée du tabac en termes d'irritants, de carcinogènes et de monoxyde de carbone, et un joint fumé équivaut à 3-4 cigarettes industrielles (21). Cependant les études actuelles n'ont pas établi clairement de lien de causalité du fait d'une grande hétérogénéité dans son mode de consommation, sa durée, sa composition et son association fréquente à la consommation de tabac.

## **3- Génétique et antécédents familiaux**

La survenue de cancer du poumon chez les non-fumeurs et ayant des antécédents familiaux de cancer du poumon soutient l'hypothèse qu'une part héréditaire est associée au risque de cancer du poumon.

En effet, l'origine héréditaire du cancer pulmonaire est rare mais possible (22).

Certaines anomalies génétiques sont considérées comme potentiels facteurs de risque tels que le polymorphisme du cytochrome CYP1A1, de la glutathione S transférase M1 ou la mutation du gène CHEK2, particulièrement chez la femme. De rares cas familiaux de cancers bronchiques ont été décrits via des mutations germinales de l'EGFR dans la littérature (23).

Le gène de la protéine tumorale 53 (p53), suppresseur de tumeur, lorsqu'il est activé par des facteurs de stress comme le tabac, va être à l'origine d'une diminution des réparations de l'ADN. Il a été observé une fréquence plus élevée de mutations de p53 chez les fumeuses par rapport aux fumeurs et aux femmes non fumeuses, suggérant que le cancer pulmonaire chez les fumeuses serait lié à plus de mutations induites par le tabac que chez les hommes fumeurs (24).

Il existe également un risque augmenté de développer un cancer du poumon pour les sujets ayant un parent au premier degré atteint de cancer du poumon, fumeurs ou non (25).

Cassidy et coll. ont souligné le risque particulièrement accru de cancer du poumon pour les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer du poumon d'âge précoce (<60ans) (26).

Chez les non-fumeurs, la fréquence de certaines altérations moléculaires notamment les mutations de l'EGFR ou EML4-ALK suggèrent une susceptibilité génétique particulière dans l'oncogénèse bronchique, contrairement par exemple à la mutation de Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene (KRAS), plus fréquemment retrouvée dans les cancers pulmonaires du fumeur (27). L'étude multicentrique française BioCast/IFCT-1002 a observé 73% de tumeurs avec des altérations moléculaires ciblables chez des patients non-fumeurs sur la période 2011-2013 (13).

En effet, plusieurs travaux confirment que l'incidence de ce sous-groupe augmente au cours des années, il est plus largement représenté par les femmes, l'adénocarcinome est le principal type histologique et les mutations EGFR sont plus souvent retrouvées que chez les fumeurs (13,28).

L'EGFR, récepteur de membrane cellulaire, déclenche lorsqu'il est activé une cascade de signalisation conduisant à une prolifération accrue des cellules malignes, une diminution de l'apoptose des cellules malignes et une augmentation de l'angiogénèse (29).

HER-2/Neu, récepteur de facteur de croissance intervenant dans la prolifération et la survie cellulaire, est plus fréquemment surexprimé dans les adénocarcinomes pulmonaires chez la femme que chez l'homme (30,31).

De plus, la mutation de l'oncogène KRAS dispose de plusieurs transversions : G/T la plus fréquente chez les fumeurs, connue sous le nom de mutation G12C, serait plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, ce qui suggère que les femmes seraient plus susceptibles de développer un adénocarcinome pulmonaire muté KRAS lié au tabagisme, et est particulièrement retrouvé chez les femmes jeunes (32).

#### **4- Maladies pulmonaires**

##### Tuberculose

La coexistence d'une tuberculose pulmonaire et d'un cancer du poumon n'est pas rare (33), et une association épidémiologique entre ces deux entités est bien documentée, bien que le mécanisme physiopathologique reste mal expliqué. Des études portant essentiellement sur des populations asiatiques retrouvaient un risque augmenté de développer un adénocarcinome pulmonaire lorsqu'il existait un antécédent de tuberculose pulmonaire, après ajustement sur les cofacteurs tels que le tabagisme ou une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (34,35). L'inflammation chronique médiée par l'infection serait à l'origine d'un environnement favorable à la mutation de l'ADN, à la prolifération cellulaire et l'angiogénèse. De plus, *Mycobacterium Tuberculosis* étant capable d'inhiber la réponse immunitaire en sa faveur, une participation active de cet agent à l'oncogénèse peut être

supposée (33).

### Maladies pulmonaires obstructives chroniques

Des études ont démontré que la BPCO représente un facteur de risque de développer un cancer du poumon, indépendamment de l'exposition au tabagisme, avec un risque augmenté de 4 à 6 fois par rapport aux fumeurs ayant une fonction pulmonaire normale (36). Une récente méta-analyse suggère que la BPCO et l'emphysème semblent augmenter le risque de cancer du poumon, l'association BPCO/cancer du poumon étant retrouvée dans 28,4 à 39,8% des cas, et emphysème/cancer du poumon dans 46 à 74% des cas. Ce risque augmente avec la consommation de tabac (37).

A La Réunion, la BPCO est un problème de santé publique. En 2015, elle faisait partie des trois régions qui excédaient de plus de 20% le taux national d'hospitalisation et de mortalité pour BPCO. Dans notre étude, la comorbidité « BPCO » a été recueillie.

### **5- Polluants atmosphériques, professionnels et domestiques**

De nombreux agents environnementaux ont été reconnus comme carcinogènes pour le poumon par l'International Agency for Research on Cancer tels que le radon, l'arsenic, la silice, l'aluminium, le nickel, le cadmium (38).

Le radon, classé en carcinogène catégorie 1 depuis 1988 (39), est un gaz radioactif produit par la désintégration de l'uranium dans les roches et le sol, s'infiltrant dans les habitations.

Sur l'île de La Réunion, la majorité du territoire est classé en catégorie 1 d'exposition au radon, hormis les communes de Cilaos, Salazie et de Saint Benoit en catégorie 2 d'après les données de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN).

Concernant les polluants domestiques, les vapeurs d'huiles de cuisson et de fritures ont également été reconnues comme carcinogènes, les principales études portant sur des populations asiatiques qui sont traditionnellement plus exposées (40,41).

Les réunionnais conservent également ce mode de cuisson par tradition ancestrale, et utilisent fréquemment la cuisson au feu de bois. Une étude canadienne a retrouvé un risque augmenté de 2,5 de cancer du poumon chez les femmes exposées à la cuisine et au chauffage au bois (42), appuyé également par les résultats d'une étude cas-témoin au Népal, retrouvant un OR de 1,77 chez les sujets exposés à la combustion issue de la biomasse au domicile (43).

Une exposition professionnelle doit aussi être recherchée lors d'une découverte de cancer pulmonaire. En effet, il occupe la première place des cancers professionnels (44), touche plus fréquemment les hommes (12,5% contre 6,5% chez les femmes) et l'amiante est le principal agent carcinogène responsable.

A La Réunion, l'agriculture occupe une place importante de l'activité économique de l'île, principalement la culture de la canne à sucre, engendrant une exposition aux pesticides, reconnus comme potentiels carcinogènes (45).

Par ailleurs, l'étude ESCAPE, une méta-analyse européenne, a montré que la concentration de particules dans l'air ambiant était associée de manière significative au risque de cancer du poumon (HR= 1,22 avec IC à 95% de 1,03 à 1,45), en particulier d'adénocarcinomes (46).

## **6- Hormonodépendance**

Chez les femmes, le rôle des œstrogènes dans le développement de cancer du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre est déjà bien établi, et plusieurs études plaident également en faveur d'un lien dans l'oncogenèse bronchique. Cette affirmation est appuyée par l'association de survenue de cancers gynécologiques concomitants au cancer bronchique, suggérant des facteurs de risques hormonaux communs (47).

Des récepteurs aux œstrogènes sont exprimés au niveau du tissu pulmonaire sain et tumoral, RE $\alpha$  et RE $\beta$ , mais leur action dans l'oncogenèse reste mal établie. Le RE $\beta$  serait plus souvent retrouvé dans les cancers pulmonaires de la femme, non fumeuse, et associé à un bon pronostic tout genre confondu (48,49).

Le rôle des facteurs hormonaux reste controversé dans la littérature, avec des résultats mitigés sur l'association entre cancer du poumon et parité, âge des premières règles ou ménopause. En effet, il semblerait qu'une ménopause précoce ou une ovariectomie bilatérale soient de potentiels facteurs de risque de cancer du poumon (50), et des études suggèrent que des cycles menstruels courts ou la nulliparité seraient associés à une augmentation du risque (51,52). Bien que plusieurs études cas-témoins signalent une augmentation du risque de cancer du poumon avec la prise de traitements hormonaux substitutifs (THS) (53,54), des études de cohortes prospectives montrent des taux de cancer du poumon équivalents après ajustement sur le tabagisme (55-57).

## **7- Nutrition**

La consommation quotidienne de fruits et légumes aurait un effet protecteur contre la survenue de cancers touchant les voies aérodigestives supérieures et le cancer colorectal, en exerçant des actions antioxydantes ou antiprolifératives, alors que la consommation de viande rouge est considérée comme facteur de risque probable (58,59).

Plusieurs méta-analyses ont par ailleurs jugées convaincantes l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène à forte dose (>20 mg par jour) chez les fumeurs et l'augmentation de risque de cancer du poumon (60-62).

A la réunion, le Réseau National Alimentation Cancer Recherche expose notamment 4 facteurs nutritionnels qui méritent une attention particulière pour la prévention des cancers : la surcharge pondérale chez 38% des adultes, une forte consommation de boissons sucrées pour une trop faible consommation de fruits et légumes et de produits laitiers (63).

### **8- Infections virales**

L'implication d'une infection par *Human Papillomavirus* (HPV) dans l'oncogenèse des carcinomes épidermoïdes chez les femmes a été suggérée par certaines études en Asie, mais d'autres travaux américains ou européens n'ont pas retrouvé d'augmentation significative du risque de cancer du poumon dans cette population, fumeuses ou non (64).

Concernant le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), le risque de CBP est augmenté dans la population infectée, lié à une consommation tabagique plus importante chez ces patients et à l'immunodépression induite par la maladie (65,66).

Les rôles oncogènes de certains virus tels que CMV, EBV, ou HHV-8 ont été évoqués, sans association significativement établie (67).

## **Chapitre II : Matériel et Méthodes**

### **A) Conception de l'étude**

Cette étude rétrospective observationnelle multicentrique a été réalisée sur l'île de La Réunion, entre les centres hospitalo-universitaires de Saint Pierre et Saint Denis. Les patients diagnostiqués entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2018 dans les centres hospitaliers de Saint Paul et Saint Benoît, ainsi que la clinique Sainte Clotilde ont été présentés lors de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) d'oncologie thoracique à Saint Denis. Les données ont été récupérées sur la base des dossiers médicaux informatisés via le logiciel Crossway®.

Les données cliniques recueillies concernent l'âge au diagnostic, le sexe, le statut tabagique, l'origine géographique, l'Indice de Masse Corporelle (IMC), l'association à une BPCO, les symptômes et le délai au diagnostic, le type histologique, le stade TNM de la maladie, le statut moléculaire, le statut PDL-1, l'activité professionnelle, l'exposition professionnelle et/ou environnementale, un antécédent familial de cancer. Le type de traitement reçu, sa toxicité ainsi que la survie globale et sans progression ont été étudiées. Pour les femmes, le nombre de grossesse, un antécédent de chirurgie gynécologique et/ou de cancer gynécologique ont été recueillis.

Les patients étaient éligibles à l'inclusion s'ils avaient 18ans ou plus, un diagnostic anatomopathologique de cancer bronchopulmonaire diagnostiqué à La Réunion entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2018 et dont la prise en charge a été discutée en RCP, quel que soit le type histologique ou le stade. Les patients dont le diagnostic avait été posé hors territoire mais suivi par la suite sur l'île, et les tumeurs thoraciques extra-pulmonaires (mésothéliomes, tumeurs thymiques) n'ont pas été inclus.

Les données ont été anonymisées. Cette étude est enregistrée dans le répertoire public de l'Institut National des données de santé (INDS) en conformité avec la méthodologie de référence (MR004). Cette étude a été signalée au Comité d'évaluation pour les recherches observationnelles de la Société de Pneumologie de la langue française.

### **B) Objectifs**

L'objectif principal de cette étude observationnelle était de comparer la survie globale des femmes réunionnaises atteintes d'un cancer du poumon par rapport à celle des hommes. Les

critères secondaires portaient sur la survie sans progression des femmes par rapport aux hommes, les comparaisons de survie par genre selon le type histologique et le stade de la maladie, et la tolérance des traitements systémiques.

Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus sont détaillées dans le Tableau 1.

### **C) Analyses statistiques**

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages, les variables quantitatives en moyenne avec leur écart type et/ou médiane avec le 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile. Les comparaisons pour les données qualitatives ont été réalisées par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher, selon conditions de validité. Pour les variables continues nous avons utilisé le test de Student ou le test de U Man-Whitney.

L'analyse de survie globale a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier, les comparaisons de survie globale en analyse bivariée par le test du Log-rank. Des modélisations de Cox ont été réalisées pour les variables dont le seuil de significativité était inférieur à 0,2 ( $p < 0,2$ ) lors de l'analyse bivariée. L'analyse de survie sans progression et ses comparaisons en analyse bivariée ont été réalisées selon la méthode de Fine and Gray afin de prendre en compte la variable « décès » comme risque compétitif.

Le seuil de significativité retenu pour les tests est le classique seuil à 5% ( $p < 0,05$ ). Les intervalles de confiance sont donnés à 95%. Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS V25®.

## Chapitre III : Résultats

### A) Données cliniques

Au total, 501 patients ont été diagnostiqués d'un cancer du poumon sur la période, dont 166 femmes (33,1%) (Tableau 1).

L'âge moyen au diagnostic était de 65 (+/-10) ans, similaire pour les deux sexes.

Le stade OMS au diagnostic était de 0 ou 1 pour la majorité des patients.

Plus de 80% des cas étaient fumeurs, l'écart était plus marqué selon le genre, la proportion des fumeurs chez les hommes était de 93,4% contre 55,4% chez les femmes ( $p<0,0005$ ) et 41,6 % d'entre eux avaient une consommation supérieure à 50PA contre 10,4% dans la population féminine. Une consommation de cannabis concomitante a été identifiée pour treize hommes et trois femmes.

Les femmes étaient moins souvent atteintes de BPCO que les hommes au diagnostic.

Pour la majorité des patients, un antécédent familial de cancer pulmonaire n'a pas été objectivé, retrouvé chez seulement 3,4% des patients pour les deux sexes, mais cette donnée étant manquante dans 84,2% des dossiers médicaux.

Une exposition environnementale à risque, incluant les expositions professionnelles et domestiques, a été identifiée chez 122 patients, dont 19 femmes. Les professions du bâtiment étaient les plus représentées dans notre cohorte (12,4%).

Chez les femmes, la moitié des patientes était multipare avec plus de 3 enfants, 11,5% étaient nullipares. Un cancer gynécologique associé a été retrouvé chez 18 patientes, et un antécédent de chirurgie gynécologique pour 6,2% d'entre elles.

La plupart des patients étaient symptomatiques au diagnostic avec un délai médian entre la survenue des symptômes et la preuve histologique de cancer de 2 [0,25-48] mois chez les femmes, et 1,5 [0,25-60] mois chez les hommes ( $p=0,531$ ).

Un CBNPC était retrouvé chez 89,2% des patients, le sous-type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome, identifié chez 85,4% des femmes et 64,7% des hommes (Tableau 2). Les mutations oncogéniques les plus fréquemment retrouvées lorsqu'elles étaient recherchées pour les adénocarcinomes concernent KRAS, suivi de l'EGFR (prédominant dans la population féminine, 38,2% contre 11,2% chez les hommes,  $p<0,0005$ ) (Tableau 3).

Deux tiers des patients ont été diagnostiqués d'un cancer pulmonaire d'emblée métastatique. Dans ce sous-groupe, les hommes recevaient plus d'immunothérapie en première ligne de traitement que les femmes, alors que les thérapies ciblées étaient plus

utilisées chez les femmes (31,5% contre 7,1% chez les hommes). Pour les patients ayant un adénocarcinome au stade métastatique sans mutation EGFR la courbe de survie globale est également meilleure pour les femmes ( $p=0,036$ ) (Annexe 3).

Les femmes étaient plus souvent diagnostiquées à un stade localisé que les hommes (19,3% contre 13,8% respectivement).

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients selon le sexe**

		Hommes (n=335, 66,9%)		Femmes (n=166, 33,1%)		Total (n=501, 100%)		<i>p value</i>
		n	%	n	%	n	%	
Classes d'âge, ans	<50	24	7,2%	13	7,8%	37	7,4%	0,573
	50-59	70	20,9%	41	24,7%	111	22,2%	
	>= 60	241	71,9%	112	67,5%	353	70,5%	
Origine	Réunion	212	63,3%	101	60,8%	313	62,5%	0,153
	Océan indien	22	6,6%	20	12,0%	42	8,4%	
	Europe	85	25,4%	35	21,1%	120	24,0%	
	Autre	16	4,8%	10	6,0%	26	5,2%	
IMC	Insuffisance pondérale	52	15,9%	25	15,3%	77	15,7%	0,503
	Poids normal	169	51,7%	93	57,1%	262	53,5%	
	Surpoids	106	32,4%	45	27,6%	151	30,8%	
Stade OMS	0-1	253	75,5%	141	84,9%	394	78,6%	0,20
	2-4	82	24,5%	25	15,1%	107	21,4%	
Antécédent familial de cancer pulmonaire	Non	31	9,3%	31	18,7%	62	12,4%	0,009
	Oui	11	3,3%	6	3,6%	17	3,4%	
	Inconnu	293	87,5%	129	77,7%	422	84,2%	
BPCO associé	Non	221	66,2%	140	84,3%	361	72,2%	<0,0005
	Oui	113	33,8%	26	15,7%	139	27,8%	
Tabagisme	Non	22	6,6%	74	44,6%	96	19,2%	<0,0005
	Oui	312	93,4%	92	55,4%	404	80,8%	
	NR	1	0,3%	0	0,0%	1	0,2%	
Nombre de paquets année	1-19	29	8,7%	28	17,1%	57	11,5%	<0,0005
	20-49	143	43,1%	45	27,4%	188	37,9%	
	> 50	138	41,6%	17	10,4%	155	31,3%	
Sevrage	Non	200	59,9%	58	34,9%	258	51,6%	<0,0005
	Oui	112	33,5%	34	20,5%	146	29,2%	
	Non-fumeur	22	6,6%	74	44,6%	96	19,2%	
	NR	1	0,3%	0	0,0%	1	0,2%	
Consommation de cannabis	Non	322	96,1%	163	98,2%	485	96,8%	0,285
	Oui	13	3,9%	3	1,8%	16	3,2%	
Expositions environnementales à risque	Non	31	9,3%	39	23,5%	70	14,0%	<0,0005
	Professionnelles	85	82,5%	4	22,2%	89	73,5%	
	Domestiques	3	2,9%	15	83,3%	18	14,8%	
	Autres	15	15,4%	0	0,0%	15	12,3%	
Tumeurs gynécologiques	Non	333	99,4%	144	86,7%	477	95,2%	<0,0005
	Oui	1	0,3%	18	11,1%	19	3,8%	
	NR	1	0,3%	4	2,4%	5	1,0%	
Nombre	0	0 (NA)	0 (NA)	18	11,5%	18	3,9%	<0,0005

d'accouchements	1-3	0 (NA)	0 (NA)	63	40,4%	63	12,9%	
	>3	0 (NA)	0 (NA)	75	48,1%	75	15,3%	
	NA	335	100%	0	0,0%	335	66,9%	
	NR	0 (NA)	0 (NA)	10	6,0%	10	2,0%	

NR= non renseigné ; NA= non applicable

**Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie selon le sexe (A) et traitements systémiques reçus pour les stades métastatiques (B)**

		Hommes		Femmes		Total		p value
		n	%	n	%	n	%	
Stade de la maladie	Localisé	46	13,8%	32	19,3%	78	15,6%	0,349
	Localement avancé	54	16,2%	23	13,9%	77	15,4%	
	Métastatique	233	70,0%	111	66,9%	344	68,9%	
	NR	2	0,6%	0	0,0%	2	0,4%	
Histologie	CBNPC	303	90,4%	144	86,7%	447	89,2%	<0,0005
	CPC	32	9,6%	22	13,3%	54	10,8%	
Sous type histologique	Adénocarcinome	196	64,7%	123	85,4%	319	71,4%	0,431
	C. épidermoïde	83	27,9%	15	10,4%	98	21,9%	
	Autres	24	7,9%	6	4,2%	30	6,7%	
Mode de découverte	Fortuite	63	18,8%	39	23,5%	102	20,4%	0,431
	Surveillance nodule	30	9,0%	12	7,2%	42	8,4%	
	Symptômes	242	72,2%	115	69,3%	357	71,3%	
PDL-1	0%	216	64,5%	104	62,6%	320	63,9%	0,589
	1-50%	12	3,5%	4	2,4%	16	3,2%	
	>=50%	7	2,1%	2	1,2%	9	1,8%	
	NA	35	10,5%	25	15,0%	60	12,0%	
	NR	65	19,4%	31	18,7%	96	19,1%	

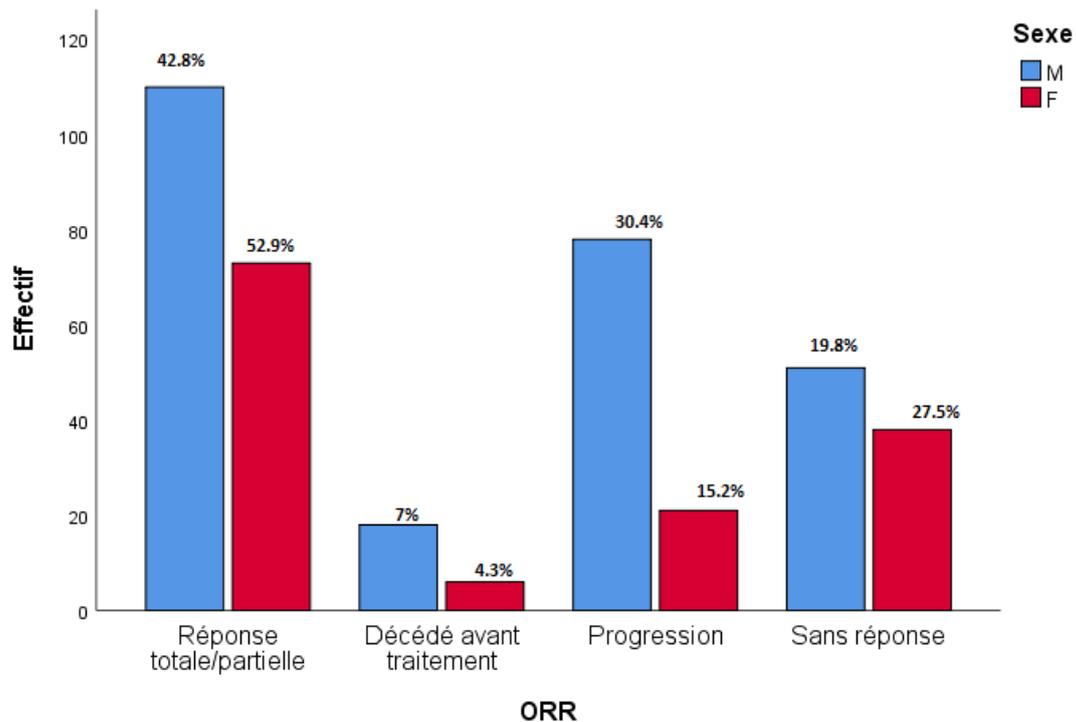
CBNPC = carcinome bronchique non à petites cellules ; CPC = carcinome bronchique à petites cellules

NR= non renseigné ; NA= non applicable

**B**

		Hommes		Femmes		Total		p value
		n	%	n	%	n	%	
Traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne	Chimiothérapie seule	106	75,7%	46	63,0%	152	71,4%	<0,0005
	Immunothérapie seule	24	17,1%	4	5,5%	28	13,1%	
	Thérapie ciblée seule	10	7,1%	23	31,5%	33	15,5%	

Le taux de réponse objective au traitement de première ligne pour les femmes était de 52,9% (IC à 95% de 44,6 à 61,1%) contre 42,8% (IC à 95% de 36,9 à 48,9%) pour les hommes (p=0,004) (Figure 3 et Annexe 1).



M = hommes ; F= femmes ; ORR = Odds Ratio

**Figure 3 : Réponse au traitement de première ligne selon le sexe**

Dans le sous-groupe de patients mutés KRAS G12C, tous les hommes étaient fumeurs ou anciens fumeurs, et seule une femme était non fumeuse. Les femmes fumeuses étaient en moyenne significativement plus jeunes que les hommes, 53 (+/-10) ans contre 67 (+/-8) ans pour les hommes (p=0,002) (Annexe 2).

**Tableau 3 : Altérations moléculaires identifiées pour les adénocarcinomes selon le sexe**

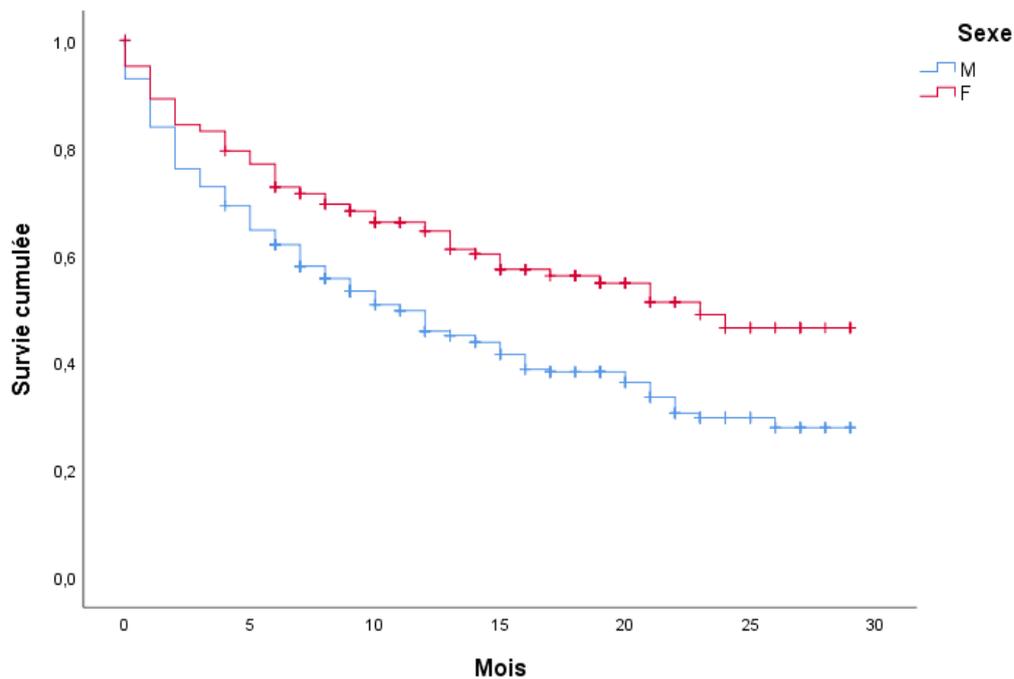
			Hommes (n=196)		Femmes (n=123)		Total (n=319)		<i>p value</i>
			n	%	n	%	n	%	
Mutations	EGFR	Non	134	68,4%	56	45,5%	190	59,6%	<0,0005
		Oui	22	11,2%	47	38,2%	69	21,6%	
		NR	40	20,4%	20	16,3%	60	18,8%	
	HER2	Non	152	77,6%	100	81,3%	252	79,0%	0,711
		Oui	4	2,0%	2	1,6%	6	1,9%	
		NR	40	20,4%	21	17,1%	61	19,1%	
	MET	Non	153	78,1%	97	78,9%	250	78,4%	0,323
		Oui	3	1,5%	5	4,1%	8	2,5%	
		NR	40	20,4%	21	17,1%	61	19,1%	
	ALK	Non	151	77,0%	101	82,1%	252	79,0%	0,414
		Oui	5	2,6%	1	0,8%	6	1,9%	
		NR	40	20,4%	21	17,1%	61	19,1%	
	PIK3CA	Non	153	78,1%	98	79,7%	251	78,7%	0,492
		Oui	3	1,5%	4	3,3%	7	2,2%	
		NR	40	20,4%	21	17,1%	61	19,1%	
	BRAF	Non	150	76,5%	99	80,5%	249	78,1%	0,728
		Oui	6	3,1%	3	2,4%	9	2,8%	
		NR	40	20,4%	21	17,1%	61	19,1%	
	FGFR	Non	156	79,6%	101	82,1%	257	80,6%	0,364
		Oui	0	0,0%	1	0,8%	1	0,3%	
		NR	40	20,4%	21	17,1%	61	19,1%	
	KRAS	Non	108	55,1%	78	63,4%	186	58,3%	0,343
		Oui	48	24,5%	24	19,5%	72	22,6%	
		NR	40	20,4%	21	17,1%	61	19,1%	
	MAP2K	Non	155	79,1%	102	82,9%	257	80,6%	0,674
		Oui	1	0,5%	0	0,0%	1	0,3%	
		NR	40	20,4%	21	17,1%	61	19,1%	
STK11	Non	149	76,0%	102	82,9%	251	78,7%	0,067	
	Oui	7	3,6%	0	0,0%	7	2,2%		
	NR	40	20,4%	21	17,1%	61	19,1%		

NR= non renseigné

## B) Survie globale selon le sexe

A la date de point fixée au 1<sup>er</sup> juillet 2019, 275 patients étaient décédés dont 71 femmes et 204 hommes.

La médiane de survie globale sur la période donnée était de 23 mois chez les femmes et de 11 mois chez les hommes tout type histologique et stade confondu ( $p < 0,0005$ ) (Figure 4).



M = hommes ; F= femmes

**Figure 4 : Courbe de survie globale hommes et femmes selon Kaplan-Meier à La Réunion sur la période**

Quel que soit le stade de la maladie, la survie globale des femmes était supérieure à celle des hommes sur la période. Pour les adénocarcinomes, la survie globale était également favorable pour les femmes ( $p=0,0005$ ) (Tableau 4).

Dans le sous-groupe de patients métastatiques et non mutés EGFR, la médiane de survie globale était également significativement favorable pour les femmes (21 mois contre 7 mois respectivement,  $p=0,036$ ) (Annexe 3).

La médiane de survie globale des femmes n'était pas statistiquement différente selon leur origine géographique, de La Réunion ou France métropolitaine ( $p=0,281$ ) (Annexe 4).

Après ajustement sur les différents facteurs pronostics (stade OMS, stade de la maladie, histologie, mode de découverte, chirurgie) selon le modèle de Cox, l'analyse multivariée conclut à un risque de décès 1,338 fois (IC à 95% de 1,007 à 1,778) plus élevé pour les hommes que pour les femmes (Tableau 5).

On remarque également que les sujets diagnostiqués à un stade métastatique avaient 2,709 fois plus de risque de décéder que les stades localisés (IC à 95% de 1,461 à 5,025).

Histologiquement, le CPC et le carcinome épidermoïde étaient 1,778 fois (IC à 95% de 1,262 à 2,506) et 1,524 fois (IC à 95% de 1,115 à 2,083) respectivement plus à risque de décès que l'adénocarcinome.

Le sexe féminin était un facteur indépendant de bon pronostic sur la survie globale.

**Tableau 4 : Médiane de survie globale selon le stade de la maladie et le type histologique**

Stade de la maladie	Sexe	Médiane SG			p value
		Estimation (en mois)	IC à 95 % (borne inf-sup)		
Localisé	Hommes	.	.	.	0,051
	Femmes	.	.	.	
	Global	.	.	.	
Localement avancé	Hommes	21,000	17,065	24,935	0,015
	Femmes	.	.	.	
	Global	22,000	19,766	24,234	
Métastatique	Hommes	7,000	4,804	9,196	0,028
	Femmes	12,000	8,473	15,527	
	Global	8,000	6,053	9,947	
Adénocarcinome	Hommes	14,000	10,325	17,675	<0,0005
	Femmes	.	.	.	
	Global	21,000	16,077	25,923	
Autres	Hommes	6,000	,421	11,579	0,364
	Femmes	.	.	.	
	Global	8,000	2,830	13,170	
Carcinome à petites cellules	Hommes	5,000	2,783	7,217	0,253
	Femmes	7,000	2,403	11,597	
	Global	6,000	3,618	8,382	
Carcinome épidermoïde	Hommes	12,000	6,629	17,371	0,281
	Femmes	3,000	,000	18,594	
	Global	12,000	7,068	16,932	

SG = survie globale

. = le temps de survie médian n'a pas été atteint

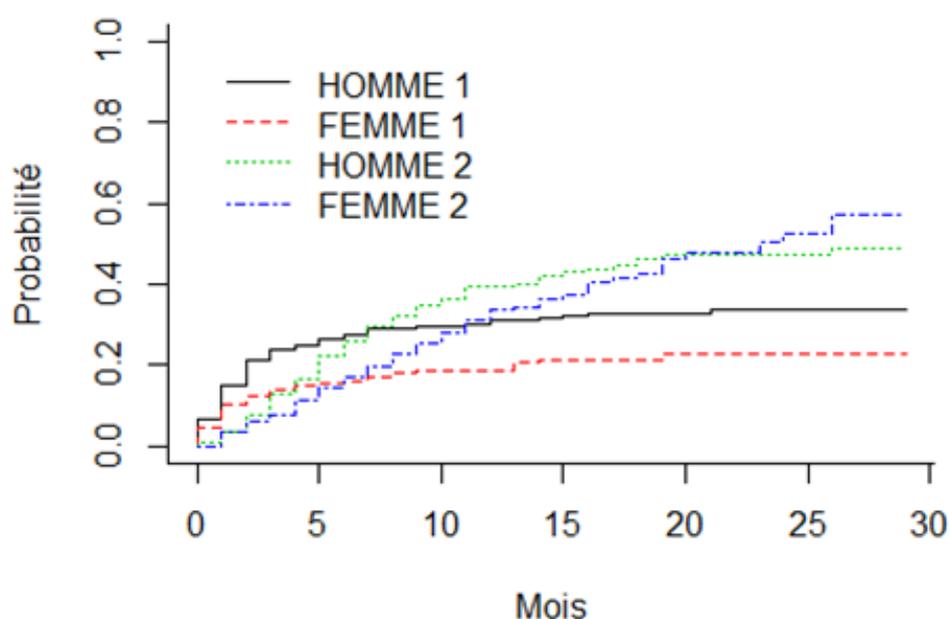
**Tableau 5 : Survie globale selon le sexe après stratification sur les facteurs pronostics selon le modèle de Cox**

		Hazard Ratio (IC à 95%)
Sexe	Femmes	1
	Hommes	1,338 (1,007-1,778)
Stade	Localisé	1
	Localement avancé	1,882(0,964-3,672)
	Métastatique	2,709(1,461-5,025)
Stade OMS	0-1	1
	2-4	2,438(1,863-3,191)
Histologie	Adénocarcinome	1
	Carcinome épidermoïde	1,524(1,115-2,083)
	Carcinome à petites cellules	1,778(1,262-2,506)
	Autres	1,366(0,840-2,223)
Mode de découverte	Symptômes	1
	Fortuite	0,787(0,559-1,107)
	Surveillance nodule	0,515(0,291-0,913)
Chirurgie	Oui	1
	Non	2,900(1,693-4,968)

Chez les femmes spécifiquement, les facteurs de bon pronostic identifiés dans notre cohorte étaient un statut OMS 0 à 1, un diagnostic au stade localisé ou localement avancé, et l'histologie adénocarcinome (Annexe 5).

### C) Survie sans progression selon le sexe

Concernant la survie sans progression, on ne retrouvait pas de différence significative du risque de progression selon le sexe dans la cohorte ( $p= 0,45$ ) (Figure 5).



**Figure 5: Estimations des fonctions d'incidence cumulative de décès (statut: 1) et de la progression (statut: 2) selon le sexe, méthode de Fine and Gray**

En analyse multivariée, après introduction des différents facteurs pronostics le sexe féminin ne diminuait plus le risque de progression (HR=0,733 avec IC à 95% de 0,493 à 1,091) (Tableau 6).

On note que les patients ayant un statut OMS de 2 à 4 étaient 3,654 fois plus à risque de progresser que les patients OMS 0 ou 1 (IC à 95% de 2,585 à 5,165).

Aussi, les patients dont le diagnostic de néoplasie pulmonaire a été posé suite à une surveillance de nodule étaient moins à risque de progression que les patients symptomatiques d'emblée (HR=0,467, IC à 95% de 0,224 à 0,975) ainsi que ceux éligibles à un traitement par chirurgie (HR= 0,470, IC à 95% de 0,244 à 0,905).

**Tableau 6 : Survie sans progression selon le sexe après stratification sur les facteurs pronostics en analyse univariée et multivariée selon le modèle de Fine and Gray**

Caractéristiques	Analyse univariée SHR (IC à 95%)	Analyse multivariée SHR (IC à 95%)
Femmes	0,621 (0,427-0,902)	0,733 (0,493-1,091)
Age (an)	1,04 (1,02-1,06)	1,029 (1,011-1,047)
OMS 2-4	4,94 (3,59-6,8)	3,654 (2,585-5,165)
Carcinome à petites cellules	1,66 (1,039-2,65)	1,446 (0,886-2,360)
Carcinome épidermoïde	1,23 (0,819-1,84)	1,195 (0,794-1,799)
Autres types histologiques	1,22 (0,618-2,41)	0,844 (0,423-1,683)
Découverte fortuite	0,515 (0,322-0,825)	0,673 (0,427-1,060)
Surveillance nodule	0,452 (0,218-0,939)	0,467 (0,224-0,975)
Traitement par chirurgie	0,226 (0,121-0,423)	0,470 (0,244-0,905)

SHR : subdistribution hazard ratio

#### **D) Tolérance du traitement**

Les effets secondaires rapportés selon les différents traitements systémiques étaient globalement similaires dans les deux groupes, avec toutefois plus de toxicité hématologique à type de cytopénies pour les hommes (Tableau 7). Aucun effet secondaire n'a été létal dans la cohorte.

**Tableau 7 : Toxicités selon le sexe chez les patients traités par chimiothérapie, radio-chimiothérapie, immunothérapie ou thérapie ciblée**

		Hommes n, (%)	Femmes n, (%)	Total n, (%)	<i>p value</i>
Rénale	Oui	10 (5,6%)	7 (7,4%)	17 (6,3%)	0,561
	Non	167 (94,4%)	87 (92,6%)	254 (93,7%)	
Digestive	Oui	13 (7,4%)	10 (10,6%)	23 (8,5%)	0,362
	Non	163 (92,6%)	84 (89,4%)	247 (91,5%)	
Hématologique	Oui	37 (20,9%)	11 (11,7%)	48 (17,7%)	0,059
	Non	140 (79,1%)	83 (88,3%)	223 (82,3%)	
Autres	Oui	9 (5,1%)	8 (8,5%)	17 (6,3%)	0,268
	Non	168 (94,9%)	86 (91,5%)	254 (93,7%)	

## Chapitre IV : Discussion

Sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 31 décembre 2018 à La Réunion, les femmes diagnostiquées d'un cancer pulmonaire présentent de meilleures courbes de survie globale que les hommes, en accord avec les données de la littérature (4, 5, 6). Après ajustement sur les différents facteurs pronostics, nos résultats suggèrent que le sexe féminin constitue un facteur indépendant de bon pronostic.

L'adénocarcinome, plus fréquent chez les femmes, est identifié comme facteur pronostic favorable sur la survie, comparativement aux carcinomes épidermoïdes (plus fréquent chez les hommes) et aux CPC. Pour les stades métastatiques, la survie était également favorable aux femmes à La Réunion. Le taux de mutation de l'EGFR retrouvé dans le sous-groupe « adénocarcinomes » chez les femmes était de 38,2%. Midha *et al.*, dans une revue de la littérature en 2014, objective un taux de mutation de l'EGFR de 22% dans la population européenne féminine, cette différence à la Réunion pourrait s'expliquer par le métissage local de la population, notamment asiatique et indienne, chez qui ces mutations concernent respectivement 60% et 31% des femmes atteintes (68). Une récente méta-analyse suggère également une meilleure réponse des femmes traitées par inhibiteurs de l'EGFR par rapport aux hommes (HR = 0,34 ; IC à 95% de 0,28 à 0,40 ; p < 0,00001 contre HR = 0,44 ; IC à 95% de 0,34 à 0,56 ; p < 0,00001) (69) et par ailleurs un bénéfice moindre aux inhibiteurs de PDL-1 ou PD-1 pour celles-ci (69, 70). Cette différence pourrait s'expliquer par une activité immunitaire spécifique, les femmes présentant une immunité innée et adaptative plus active que les hommes responsables d'une perte d'efficacité de l'immunothérapie, dont le mécanisme précis reste mal défini. Dans notre étude, le nombre de femmes traitées par immunothérapie était trop faible pour pouvoir conclure à une différence de réponse selon le sexe, cependant on note une proportion plus importante de mutations EGFR et donc de thérapies ciblées anti-EGFR chez les femmes métastatiques, ce qui pourrait impacter favorablement la survie dans ce groupe. Or en analysant la médiane de survie globale des patients métastatiques non mutés EGFR, on retrouve également une différence significative de médiane de survie globale (21 mois pour les femmes contre 7 mois pour les hommes, p=0,036) (Annexe 3).

Dans notre cohorte, neuf patients porteurs d'adénocarcinomes présentaient un statut PDL-1 supérieur ou égal à 50% et 28 patients ont été traités par immunothérapie en première ligne ; chez les patients métastatiques dont l'état général était trop altéré pour recevoir une chimiothérapie, une immunothérapie de première ligne a été discutée au cas par cas en RCP.

Le délai au diagnostic était similaire quel que soit le sexe, avec des néoplasies le plus souvent d'emblée métastatiques chez des patients symptomatiques, aggravant le pronostic de ces sujets avec un risque de décès doublé dans notre étude en comparaison aux patients surveillés pour nodules (HR=0,515, IC 95% de 0,291 à 0,913). L'intérêt d'un dépistage par scanner chez les patients à risques de plus de 55ans, fumeurs ou anciens fumeurs, est encouragé par les résultats de l'étude européenne NELSON et de l'étude américaine NLST retrouvant une diminution de mortalité de 30% et 20% respectivement pour les patients dépistés, cependant son dépistage systématique n'est pas recommandée par les comités d'experts à l'heure actuelle du fait d'une irradiation importante pour un nombre élevé de faux positifs (71,72). Les femmes étaient par ailleurs moins souvent fumeuses que les hommes, 55,4% des femmes pour 93,4% des hommes diagnostiqués, avec une consommation d'au moins 50PA pour seulement 10,4% d'entre elles. Un meilleur état général au diagnostic est aussi retrouvé chez celles-ci, pouvant impacter favorablement leur courbe de survie. Aussi, les hommes étaient plus souvent atteints de BPCO que les femmes (33,8% contre 15,7% respectivement) ce qui suggère que les hommes pourraient avoir des comorbidités plus importantes au diagnostic, responsables d'un impact négatif sur leur survie.

Une exposition à risque d'origine professionnelle était retrouvée majoritairement chez les hommes, les professions du bâtiment étaient les plus représentées dans notre population. Les expositions domestiques, liées notamment à la cuisine au feu de bois à la Réunion, étaient plus souvent déclarées par les femmes, bien que sous estimées par le caractère rétrospectif de notre étude. Cette différenciation d'exposition par genre est conforme aux données de la littérature (13;73).

Le rôle des oestrogènes dans l'oncogénèse bronchique a été difficilement identifiable dans notre étude; en effet, une association à un cancer du sein ou gynécologique a été retrouvé chez 3,8% des patients, l'échantillon trop faible et le nombre de données manquantes ne permettaient pas d'étudier une association. Une récente méta-analyse a estimé un risque absolu de développer un cancer pulmonaire dans les suites d'un traitement par radiothérapie pour cancer du sein d'environ 4% pour les patientes fumeuses, et de 0,3% pour les non-fumeuses, ce qui suggèrent une réflexion quant au bénéfice de ce type de traitement pour les patientes fumeuses non sevrées (74).

De plus, l'éventuelle prise de traitement hormonal substitutif ou le type de contraception n'ont pas pu être relevées de manière systématique, ces données manquant dans les dossiers médicaux. Une méta-analyse évaluant l'impact de traitements oestrogéniques, de thérapies

combinées œstrogène/progestatif, et de THS sur le risque de cancer pulmonaire a montré une diminution de risque de 27% des femmes traitées par un THS, indépendamment du statut tabagique. Les sous-analyses ont relevé un risque accru (risque attribuable de 76%) d'adénocarcinomes chez les femmes jamais traitées par THS et une absence d'augmentation de risque chez les femmes traitées par combinaison œstrogènes/progestatif (75). Alors que les œstrogènes semblent jouer un rôle procarcinogène dans l'oncogenèse bronchique, la progestérone, en inhibant la prolifération cellulaire et induisant l'apoptose des cellules tumorales semblerait protectrice (76). Un recueil plus systématique des traitements hormonaux reçus par les femmes via une cohorte prospective permettrait de mieux définir un éventuel lien de causalité.

Cette étude est la première à analyser les survies de patients atteints de cancer pulmonaire à La Réunion à l'heure actuelle. L'échantillon large de patients inclus dans les différents centres d'oncologie thoracique de l'île, et englobant tout type histologique permet d'obtenir un aperçu représentatif de la population diagnostiquée. La médiane de survie globale de 8 mois des patients d'emblée métastatiques est bien inférieure à celle observée actuellement dans la littérature à l'ère de la combinaison chimiothérapie et immunothérapie en première ligne, mais reste un reflet de la réalité sur la période 2017-2018, proche des résultats de l'étude KBP-2010-CPHG objectivant une médiane de survie globale de 9,3 [8,9-9,6] mois en 2010 tout stade et histologie confondus (77).

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif, à l'origine d'un manque de données épidémiologiques, notamment en termes d'expositions environnementales.

Les biais de mémoire et de mesure sont certains du fait d'un recueil de données sur la base de dossiers médicaux, certaines expositions ou antécédents familiaux ayant pu être omis par les patients ou non recherchés par les médecins de manière systématique.

## Chapitre IV : Conclusion

En conclusion, la population féminine réunionnaise de notre étude présentait une meilleure survie globale que les hommes indépendamment du stade de la maladie. Le statut tabagique, les expositions environnementales, les caractéristiques histologiques et moléculaires variaient selon le sexe dans notre cohorte. Un tabagisme plus important, des comorbidités plus nombreuses associées à des expositions professionnelles à risque, ainsi que des variabilités génétiques intrinsèques pourraient expliquer que les hommes présentent dans notre cohorte une médiane de survie globale inférieure à celles des femmes. Une étude prospective relevant précisément les expositions environnementales à risque et le rôle d'éventuels facteurs hormonaux permettrait de mieux définir cette population afin d'adapter sa prise en charge et améliorer son pronostic en la considérant comme une entité à part entière, l'augmentation de l'incidence du cancer pulmonaire chez la femme au fil des années constituant un véritable enjeu de santé publique.

## Références bibliographiques

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Résultats préliminaires. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France, 2019.
2. Yang S, Yang TY, Chen KC, et al: EGFR L858R mutation and polymorphisms of genes related to estrogen biosynthesis and metabolism in never-smoking female lung adenocarcinoma patients. *Clin Cancer Res* 17: 2149-2158, 2011.
3. Van Dyke AL, Cote ML, Prysak GM, et al: COX2/EGFR expression and survival among women with adenocarcinoma of the lung. *Carcinogenesis* 29:1781-1787, 2008.
4. Kligerman S and White C. Epidemiology of lung cancer in women: Risk factors, survival, and screening. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 2011.
5. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011.
6. Fu JB, Kau Y, Severson RK, et al: Lung cancer in women: Analysis of the national surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest* 127:768-777, 2005.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R L, Torre L A, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018 ; 68 : 394-424.
8. Dantony Z, Bossard N, Roche L, Remontet L, Grosclaude P, Woronoff S, et al. Survie nette conditionnelle chez les personnes atteintes de cancer en France Métropolitaine. Étude réalisée à partir des données du réseau français des registres des cancers (FRANCIM). 2019.
9. Bardot M, Chirpaz E. Les Cancers à La Réunion. Tableau de Bord. Saint-Denis : ORSOI [Internet]. 2019. Disponible sur : [https://www.ors-ocean-indien.org/IMG/pdf/orsoi\\_tb\\_cancers\\_reunion\\_2019.pdf](https://www.ors-ocean-indien.org/IMG/pdf/orsoi_tb_cancers_reunion_2019.pdf).
10. Doll R, Petro R, Boreham J, Sutherland I, Mortality in relation to smoking: 50 years observation on male British doctors *BMJ* 328 (2004) 1519 1528.
11. 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, *Rev Mal Resp* 2015.

12. Blinder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, 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. [Internet]. 2013. Disponible sur : <https://e-cancer.fr>.

13. Couraud S, Souquet PJ, Paris C, Dô P, Doubre H, Pichon E et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 2015;45:1403–1414.

14. Burns DM, Anderson CM, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung? *Cancer Causes Control*, 22 (2011), pp. 13-22.

15. Stellman SD, Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL : Impact of filter cigarette smoking on lung cancer histology. *Prev Med* 1997 ; 26 : 451-6.

16. Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer*,43 (2004): 1–5.

17. Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196 (2) 287-295

18. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, Colditz GA : Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 826-34.

19. Andler R., Richard J.-B., Nguyen-Thanh V. Baromètre santé DOM 2014. Tabagisme et usage d'e-cigarette. Saint-Maurice : Santé publique France, 2016 : 14 p. [Internet]. Disponible sur : <https://www.peidd.fr/IMG/pdf/bsp-tabac-reunion-fevrier-2019-1557693437.pdf>

20. Martin F. Le cancer broncho-pulmonaire dans le département de La Réunion : caractéristiques cliniques et démographiques . [Thèse de Doctorat d'Université] Médecine humaine et pathologie. 2016. Dumas-01416758.

21. Urban T, Hureaux J. Cannabis et Poumon. Ce que l'on sait et tout ce que l'on ne sait pas. *Rev Pneumol Clin*, 73 (2017), pp. 283-289

22. Bylicki O, Rivière F, Lefloch H, Gaspard W, Margery J Les formes familiales de cancers bronchiques *Rev Mal Resp actual* 2017 ; 11 : 89-93.

23. Gazdar A, Robinson L, Oliver D, Xing C, Travis WD, Soh J, et al. Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations. *J Thorac Oncol* 2014;9:456-63.

24. Tayooka S, Shimizu N, Gazdar A. The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Hum Mutat* 2003 ;21 :229–39.

25. Coté ML, Liu M, Bonassi S, Neri M, Schwartz AG, Christiani DC, et al. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Eur J Cancer* 2012;48:1957-68.
26. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, Page RD, Liloglou T, Duffy SW et al, The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer*. 2008;98:270–276.
27. Couraud, S., Zalcman, G., Milleron, B., Morin, F. & Souquet, P.J. Lung cancer in never smokers—a review. *Eur. J. Cancer* 48, 1299–1311 (2012).
28. Brenner DR, Hung RJ, Tsao MS, Shepherd FA, Johnston MR, Narod S et al. Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors, *BMC Cancer* 2010, vol.10 pg. 285.
29. Scagliotti GV, Selvaggi G, Novello S, et al. The biology of epidermal growth factor receptor in lung cancer. *ClinCancer Res* 2004;10:4227–32.
30. Guinee DG Jr, Travis WD, Trivers GE, et al. Gender comparisons in human lung cancer: analysis of p53 mutations, anti-p53 serum antibodies and C-erbB2 expression. *Carcinogenesis* 1995;16: 993–1002.
31. Hseigh CC, Chow KC, Fahn HJ, et al. Prognostic significance of Her-2/neu expression in Stage I adenocarcinoma of lung. *Ann ThoracSurg* 1998; 66:1159–63.
32. Dogan S, Shen R, Ang DC, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *ClinCancer Res* 2012;18:6169–77.
33. Molina-Romero C, Arrieta O, Hernandez-Pando R. Tuberculosis and lung cancer, *Salud publica de Mexico*, 61 (3) (2019), pp. 286-291
34. Liang HY, Li XL, Yu XS, Guan P, Yin ZH, He QC, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *Int J Cancer*. 2009;125(12):2936-44.
35. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, Chen HJ, Liao WC, Muo CH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol*. 2011;6(1):32-7.
36. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD et al, COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009;34:380–386.
37. Mouronte-Roibas C, Leiro-Fernandez V, Fernandez-Villar A, Botana-Rial M, Ramos-Hernandez C, Ruano-Ravina A. COPD. Emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett*. 2016;382:240–244.

38. Coglianò VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(24): 1827-1839.
39. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Man-made Mineral Fibres and Radon. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 1988. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 43.) IARC MONOGRAPHS.
40. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF: Lung cancer in never smokers-a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007 Oct;7(10):778-90.
41. Yu IT, Chiu YL, Au JS, Wong TW, Tang JL. Dose-response relationship between cooking fumes exposures and lung cancer among Chinese nonsmoking women. *Cancer Res.*(2006) 66, 4961–4967.
42. Ramanakumar AV, Parent ME, Siemiatycki J. Risk of lung cancer from residential heating and cooking fuels in Montreal, Canada. *Am. J. Epidemiol* (2007) 165, 634–642.
43. Raspanti GA, Hashibe M, Siwakoti B, Wei M, Thakur BK, Pun CB. Household air pollution and lung cancer risk among never-smokers in Nepal, *Environ Res* 2016 May;147:141-5.
44. Paireon JC, Delva F, Brochard P. Les facteurs de risque professionnels des cancers bronchopulmonaires. Quelle surveillance médicale après exposition à des cancérogènes pulmonaires professionnels ? *Rev Mal Resp* 2017 ; 9 (2) p. 94-99.
45. Alavanja MCR, Dosemeci M, Samanic C et al. Pesticides and lung cancer risk in the agricultural health study cohort. *Am J Epidemiol.* 2004 Nov 1;160(9):876-85.
46. O Raaschou-Nielsen, ZJ Andersen, R Beelen, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol*, 14 (2013), pp. 813-822.
47. Sellers TA, Potter JD, Folsom AR : Association of incident lung cancer with family history of female reproductive cancers : the Iowa Women's Health Study. *Genet Epidemiol* 1991; 8 : 199-208.
48. Wu CT, Chang YL, Shih JY, Lee YC. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130 (4) (2005), pp. 979-986.
49. Skov BG, Fischer BM, Pappot H. Oestrogen receptor  $\beta$  over expression in males with non-small cell lung cancer is associated with better survival. *Lung Cancer* 59, 88–94 (2008).
50. Koushik A, Parent ME, Siemiatycki J. Characteristics of menstruation

and pregnancy and the risk of lung cancer in women. *Int J Cancer*. 2009;125:2428–2433.

51. Liao ML, Wang JH, Wang HM, Ou AQ, Wang XJ, You WQ. A study of the association between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in the lung, and history of menstruation in Shanghai women, China, *Lung Cancer*, 14 (suppl 1) (1996), pp. S215-S221.

52. Zhang Y, Yin Z, Shen L, Wan Y, Zhou B. Menstrual factors, reproductive factors and lung cancer risk: A meta-analysis. *Chin J Lung Cancer* 15: 701-719, 2012.

53. Paulus JK, Asomaning K, Kraft P, Johnson BE, Lin X, Christiani DC. Parity and risk of lung cancer in women. *Am J Epidemiol*, 171 (5) (2010), pp. 557-563.

54. Baik CS, Strauss GM, Speizer FE, Feskanich D. Reproductive factors, hormone use, and risk for lung cancer in postmenopausal women, the nurses' health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19 (10) (2010), pp. 2525-2533.

55. Clague J, Reynolds P, Sullivan-Halley J, Ma H, Lacey JV Jr, Henderson KD et al. Menopausal hormone therapy does not influence lung cancer risk: Results from the California teachers study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20 (3) (2011), pp. 560-564.

56. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, Schwartz AG, Wakelee H, Gass M, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(18):1413-1421.

57. Chen KY, Hsiao CF, Chang GC, Tsai YH, Su WC, Perng RP et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in Chinese, *Cancer*. 2007 Oct 15;110(8):1768-75.

58. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32:605-644.

59. Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Overvad K, Dahm CC, Hansen L, et al. Variety of fruit and vegetable consumption and the risk of lung cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2010) 19:2278–2286.

60. Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dual association of  $\beta$ -carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort of French women. *J Natl Cancer Inst* (2005) 97, 1338–1344.

61. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-1155.

62. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M et al. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance, *J Natl Cancer Inst.* 1996 Nov 6 ;88(21) :1560-70.
63. Richard JB, Premiers résultats du Baromètre Santé DOM 2014 La Réunion. Saint-Maurice, Santé Publique France,2015 [Internet] Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/2015/premiers-resultats-du-barometre-sante-dom-2014-resultats-detailles-selon-le-dom-l-age-et-le-sexe>
64. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health.* 2019;85:1–16.
65. Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD et al. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol.* 2006;24:1383–1388.
66. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS* (2012) 26 :1017–25.
67. Brouchet L, Valmary S, Dahan M, Didier A, Galateau-Salle F, Brousset P, et al. Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma. *Br J Cancer.* 2005;92:743–746.
68. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res* 2015. 15 août 2015 ;5(9) :2892-2911.
69. Pinto JA, Vallejos CS, Raez LE, et al. Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy? *ESMO Open* 2018;3:e000344.
70. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2018;19:737–46.
71. De Koning H-J. et al. Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. WCLC2018 Meeting, Toronto, #PL02.05.
72. The National Lung Screening Trial Research Team Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Eng J Med.* 2011 ; 365 : 395-409.
73. Clément-Duchêne C, Vignaud JM, Stoufflet A, et al. Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors. *Lung Cancer* 2010; 67: 144–150.

74. Taylor C, Correa C, Duane FK, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and previous randomized trials. *J Clin Oncol* 2017;35: 1641–9.
75. Greiser CM, Greiser EM, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer – systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:198–204.
76. Siegfried JM, Stabile LP. Estrogenic steroid hormones in lung cancer. *Semin Oncol.* 2014 ;41(1) :5-16.
77. Debieuvre D, Lemonnier C, Marcos JM, et al. (2017). KBP-2010-CPHG : évolution de la survie à 5 ans des cancers bronchiques primitifs. *Rev Mal Resp*, 34, A53.

## Annexes

### Annexe 1 : Taux de réponse objective selon le sexe à la première ligne de traitement

		Hommes			Femmes			Total		
		n	%	IC à 95%	n	%	IC à 95%	n	%	IC à 95%
ORR ( <i>p</i> =0,004)	Réponse totale/partielle	110	42,8%	36,9%- 48,9%	73	52,9%	44,6%-61,1%	183	46,3%	41,5%-51,3%
	Décès avant traitement	18	7,0%	4,4%-10,6%	6	4,3%	1,8%-8,7%	24	6,1%	4,0%-8,8%
	Progression	78	30,4%	25,0%-36,2%	21	15,2%	10,0%-21,9%	99	25,1%	21,0%-29,5%
	Stable	51	19,8%	15,3%-25,0%	38	27,5%	20,6%-35,4%	89	22,5%	18,6%-26,8%

### Annexe 2 : Mutations KRAS G12C chez les porteurs d'adénocarcinomes selon le sexe et le statut tabagique (A) et moyenne d'âge selon le sexe (B)

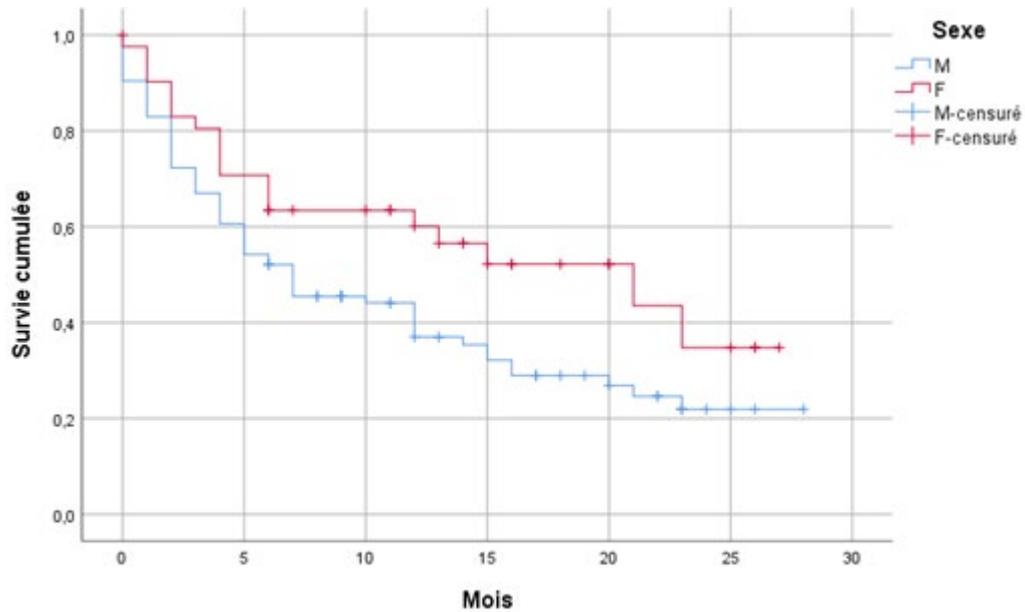
**A**

				Femmes		Hommes		Total		<i>p value</i>
				n	%	n	%	n	%	
Statut tabagique	Non-fumeur	KRAS G12C	Non	7	87,5%	0	0,0%	7	87,5%	0,215
			Oui	1	12,5%	0	0,0%	1	12,5%	
	Ex-fumeur	KRAS G12C	Non	3	60,0%	10	41,7%	13	44,8%	0,632
			Oui	2	40,0%	14	58,3%	16	55,2%	
Fumeur	KRAS G12C	Non	6	54,5%	14	58,3%	20	57,1%	1	
		Oui	5	45,5%	10	41,7%	15	42,9%		
Nombre de PA	1-19	KRASG12C	Non	2	50,0%	3	75,0%	5	62,5%	1
			Oui	2	50,0%	1	25,0%	3	37,5%	
	20-49	KRASG12C	Non	5	62,5%	14	51,9%	19	54,3%	0,7
			Oui	3	37,5%	13	48,1%	16	45,7%	
	>50	KRASG12C	Non	2	40,0%	8	44,4%	10	43,5%	1
			Oui	3	60,0%	10	55,6%	13	56,5%	

**B**

	Moyenne Femmes (écart type)	Moyenne Hommes (écart type)	<i>p value</i>
Age, ans	53 (+/-10)	67 (+/-8)	0,002

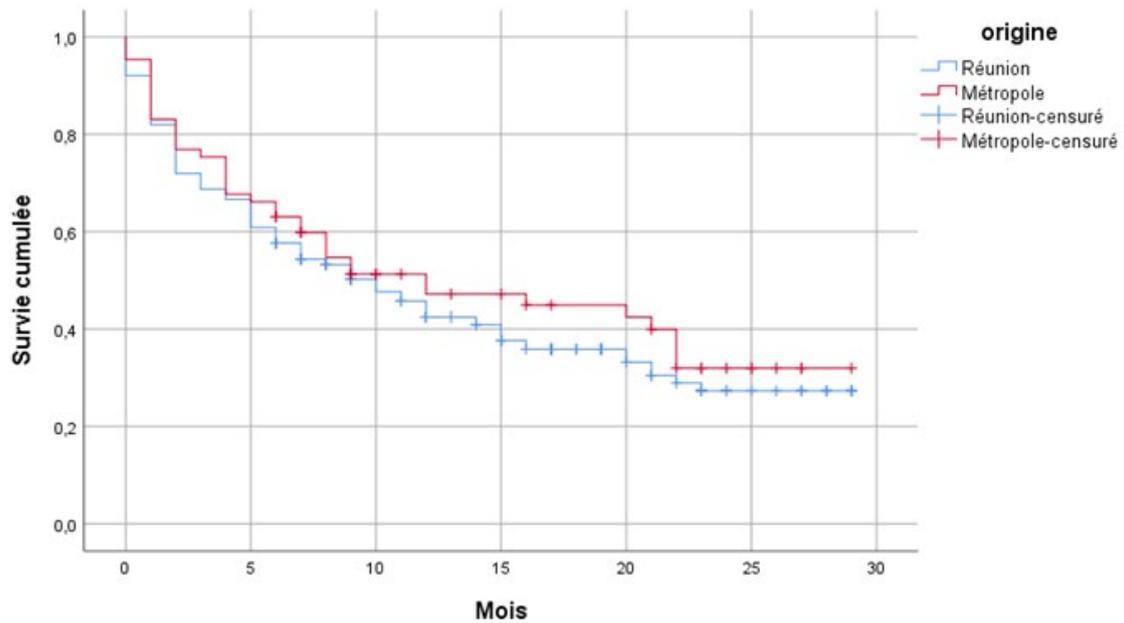
**Annexe 3 : Courbe de survie globale des patients métastatiques non mutés EGFR selon le sexe et médiane de survie globale selon le statut EGFR chez les patients métastatiques**



M= hommes; F= femmes

Mutation EGFR	Sexe	Estimation (en mois)	IC à 95 %	<i>p value</i>
Non	Hommes	7	3,322-10,678	0,036
	Femmes	21	8,156-33,844	
	Total	10	5,598-14,402	
Oui	Hommes	16	9,019-22,981	
	Femmes	21	11,290-30,710	
	Total	21	10,536-31,464	
Non renseigné	Hommes	2	1,095-2,905	
	Femmes	6	3,600-8,400	
	Total	2	0-4,235	
Global	Total	10	7,055-12,945	

**Annexe 4 : Courbe de survie globale des femmes originaires de La Réunion et de métropole et médiane de survie globale selon l'origine géographique**



Médiane de survie globale chez les femmes			
Origine	Estimation (en mois)	IC à 95 %	<i>p value</i>
Réunion	15	6,275-23,725	0,281
Métropole	.	.	
Global	21	12,365-29,635	

**Annexe 5 : Facteurs de bons pronostics chez les femmes sur la survie globale en analyse multivariée selon le modèle de Cox**

Femmes	HR	IC à 95%	
Statut OMS 0-1	0,285	0,165	0,494
Stade métastatique	1		
Stade localisé	0,076	0,018	0,325
Stade localement avancé	0,225	0,080	0,627
CPC	1		
Adénocarcinome	0,353	0,196	0,634
Carcinome épidermoïde	1,138	0,511	2,535
Autre histologie	1,391	0,389	4,970

**UNIVERSITE DE LA REUNION**  
**U.F.R SANTE**

**Résumé. Survie et caractéristiques épidémiologiques des femmes atteintes de cancer pulmonaire à La Réunion**

**Introduction:** Le cancer pulmonaire est une pathologie fréquente dans le monde, grave, représentant la première cause de décès par cancer. Son incidence dans la population féminine est en augmentation depuis plusieurs années en France métropolitaine et à La Réunion, le principal facteur de risque attribuable reste le tabac. Cependant, des facteurs environnementaux et génétiques ont été identifiés comme facteurs de risque, et des facteurs hormonaux sembleraient jouer un rôle dans l'oncogenèse bronchique. Dans la littérature, la survie des femmes atteintes serait meilleure que celle des hommes. Nous avons donc étudié la survie et les caractéristiques d'une cohorte rétrospective de 501 cas incidents, hommes et femmes à La Réunion, diagnostiqués d'un cancer pulmonaire entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2018.

**Méthode:** Cette étude rétrospective observationnelle multicentrique a été menée à partir d'un recueil de données basé sur les dossiers médicaux informatisés des patients nouvellement diagnostiqués d'un cancer pulmonaire à la Réunion sur la période et présentés en RCP dans les centres référents d'oncologie thoracique de l'île, Saint Denis et Saint Pierre.

**Résultats:** 501 patients ont été inclus sur la période, dont 166 femmes. La médiane de survie globale était de 23 mois chez les femmes et de 11 mois chez les hommes tout type histologique et stade confondu ( $p < 0,0005$ ). Le sexe féminin a été identifiée comme facteur de bon pronostic sur la survie globale comparativement aux hommes (HR=1,338 ; IC à 95%=1,007-1,778) indépendamment du stade de la maladie. Les femmes étaient moins souvent fumeuses que les hommes. Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome (85,4% des femmes), elles présentaient plus de mutations de l'EGFR que les hommes, et leurs expositions environnementales à risque étaient moindres. La majorité des patients était diagnostiquée à un stade métastatique (68,9%). La survie sans progression n'était pas statistiquement différente selon le sexe dans notre cohorte ( $p=0,45$ ).

**Conclusion:** La population féminine réunionnaise de notre étude présentait une meilleure survie globale que les hommes, indépendamment du stade de la maladie. Le statut tabagique, les expositions environnementales, les caractéristiques histologiques et moléculaires variaient selon le sexe dans notre cohorte. Des études prospectives permettraient d'appréhender le cancer pulmonaire chez la femme comme une entité à part entière et une prise en charge spécifique pour améliorer son pronostic dans une population dont l'incidence est en constante augmentation dans le monde, constituant un véritable enjeu de santé publique.

**Discipline** Pneumologie

**Mots-Clés** cancer pulmonaire ; La Réunion ; épidémiologie ; survie ; femmes ; facteurs de risque

**Abstract. Survival and epidemiological characteristics of women with lung cancer in Reunion Island**

**Background:** Lung cancer is a frequent disease in the world, serious, representing the first cause of death from cancer. Its incidence in the female population has been increasing for several years in metropolitan France and Reunion Island, the main attributable risk factor remains tobacco. However, environmental and genetic factors have been identified as risk factors, and hormonal factors appear to play a role in bronchial oncogenesis. In the literature, the survival of affected women would be better than that of men. We therefore studied the survival and characteristics of a retrospective cohort of 501 incident cases, men and women in Reunion Island, diagnosed with lung cancer between January 1, 2017 and December 31, 2018.

**Method:** This retrospective multicenter observational study was conducted from a collection of data based on computerized medical records of patients newly diagnosed with lung cancer in Reunion Island over the period and presented for RCP in the thoracic oncology reference centers of the island, Saint Denis and Saint Pierre.

**Results:** 501 patients were included over the period, including 166 women. The median overall survival was 23 months in women and 11 months in men, all histological types and stages combined ( $p < 0.0005$ ). Female sex has been identified as a good prognostic factor for overall survival compared to men (HR = 1.338; 95% CI = 1.007-1.778) regardless of disease stage. Women smoked less often than men. The most common histologic type was adenocarcinoma (85,4% of women), they had more EGFR mutations than men, and their risky environmental exposures were lower. The majority of patients were diagnosed at a metastatic stage (68.9%). Progression-free survival was not statistically different by sex in our cohort ( $p = 0.45$ ).

**Conclusion:** Women in Reunion Island in our study had better overall than the men, regardless of the stage of the disease. Smoking status, environmental exposures, histological and molecular characteristics varied by sex in our cohort. Prospective studies would allow us to apprehend cancer pulmonary disease in women as an entity in its own right and specific treatment to improve its prognosis in a population whose incidence is constantly increasing worldwide, constituting a real public health issue.

**Discipline** Pulmonology

**Keywords** Lung cancer; Reunion Island ; epidemiology ; survival; women; risk factors