



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



# Épidémiologie des cancers du poumon en France : les tendances actuelles

Epidemiology of lung cancer in France: Current trends

E. Giroux Leprieur<sup>1,\*</sup>, A. Vergnenègre<sup>2</sup>, J. Trédaniel<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Service de Pneumologie et Oncologie thoracique, APHP – Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

<sup>2</sup>Unité d'Oncologie Thoracique et Cutanée, CHU de Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges, France

<sup>3</sup>Unité d'Oncologie Thoracique, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, 185 Rue Raymond Losserand, 75014 Paris, France

## MOTS-CLÉS

Cancer du poumon ;  
France ;  
Épidémiologie ;  
Facteurs de risque

## KEYWORDS

Lung cancer;  
France;  
Epidemiology;  
Risk factors

## Résumé

Le cancer du poumon a vu son incidence augmenter radicalement chez la femme ces 10 dernières années alors qu'elle stagne chez l'homme dans les pays développés. Il est devenu la première cause de mortalité dans les deux sexes par tumeur solide dans de nombreux pays. En France, il reste la deuxième étiologie de mortalité chez les femmes mais l'épidémie tabagique en fera prochainement la première cause. Après avoir rappelé les méthodes de calcul en France, les chiffres d'incidence et de mortalité globales et par région sont détaillés. Les différents facteurs de risque sont analysés, avec en premier lieu le tabac. Des populations particulières sont présentées : les formes familiales, la consommation de cannabis, les expositions professionnelles et domestiques, les sujets jeunes, avec un focus spécifique sur les cancers du poumon chez les non-fumeurs.

© 2020 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Abstract

Lung cancer incidence has dramatically increased in the last ten years, particularly in females. In males, it did not increase on the same period in developed countries. Lung cancer is the first cause of death by solid tumor in a lot of countries. In France, it remained the second cause in women, according to a delayed tobacco epidemic. After a description of calculation methods for incidence and mortality in France, global and detailed data by area in the country are presented. Then, the risk factors are analyzed with tobacco first. Some specific populations are depicted: familial lung cancers, cannabis consumption, occupational and domestic exposures, young people, and a focus on the non-smoker group.

© 2020 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : etienne.giroux-leprieur@aphp.fr (E. Giroux Leprieur).

## Introduction

Parler de l'épidémiologie du cancer du poumon, c'est souvent redonner les mêmes chiffres et les mêmes facteurs de risque. Il existe un certain nombre de sites qui permettent d'avoir accès à ces informations et qui sont le plus souvent réactualisés. Le cancer du poumon est bien installé à la première place en termes de mortalité des cancers en France [1], en Europe [2] et dans le monde [3]. Les paramètres qui gouvernent sa présentation anatomo-clinique tels que l'âge, le sexe et la distribution des sous-types histologiques se sont néanmoins récemment modifiés et expliquent les variations qu'observent les cliniciens [4]. C'est avant tout l'évolution des modalités du tabagisme et en premier lieu de la composition de la cigarette qui expliquent les changements observés [5]. D'autre part les expositions professionnelles aux substances cancérigènes ainsi que les déterminants socio-économiques sont désormais reconnus et largement pris en compte. En dépit de l'introduction de nouveaux médicaments et, en particulier, des espoirs suscités par l'immunothérapie, la survie globale ne s'est améliorée que relativement même si les progrès sont nets sur les 15 dernières années [6].

Après un rappel sur l'épidémiologie du cancer du poumon dans le monde, cette revue fera le point sur les différents éléments présentés ci-dessus en insistant sur la situation française. Un focus est réalisé sur quelques sous-groupes particuliers : les sujets jeunes, l'exposition professionnelle, les non-fumeurs.

## Le cancer du poumon dans le monde

Le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) ou International Agency for Research and Cancer, qui est une agence de l'OMS implantée à Lyon, publie régulièrement des rapports sur l'état des cancers dans le monde. Le dernier de ces rapports [7] date de 2018 et fait état de 18,1 millions de nouveaux cas de cancer (17 000 000 si on exclut les cancers baso-cellulaires de la peau).

Le cancer du poumon représente 11,6 % des cas diagnostiqués ainsi que la première cause de décès par cancer (18,4 %) [7]. On note 2,1 millions de nouveaux cas de cancer du poumon et 1,8 millions de décès. 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 et en Australie et Nouvelle-Zélande.

Deux points doivent être soulignés :

- Les taux les plus élevés sont souvent rencontrés dans les pays les plus riches mais l'incidence des cancers du poumon augmente dans les pays moins développés, plus particulièrement en Asie. L'Afrique qui était jusque-là épargnée voit apparaître l'épidémie.

- Le déroulement de cette épidémie suit avec un redoutable parallélisme le déroulement de l'épidémie tabagique, plus de 80 % des cancers sont attribuables à ce facteur de risque.

Lorsque l'on analyse uniquement les données européennes, on retrouve les mêmes constatations avec la première place par mortalité chez les femmes depuis les années 2010, compte tenu d'une épidémie tabagique légèrement décalée par rapport aux États-Unis [8].

Selon l'Institut National du Cancer (INCA), on estime [9,10] à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cancer pour l'année 2018 en France métropolitaine, 204 600 chez l'homme, 177 400 chez la femme. Depuis trente ans, le nombre global de nouveaux cas de cancer augmente chaque année. Cela s'explique principalement par le vieillissement de la population et l'amélioration des méthodes de diagnostic. On estime en France à 157 400 le nombre de décès en 2018, 45 000 de ces décès sont directement liés au tabac.

## Les chiffres du cancer du poumon en France

### Les méthodes de calcul des chiffres sur le cancer du poumon [11,12]

Il n'existe pas en France d'enregistrement continu sur l'ensemble du territoire des cancers. Les nouveaux cas (l'incidence) ou les cas existants (la prévalence) sont issus de données des Registres des cancers départementaux du réseau Francim. Il s'agit de registres généraux qui sont au nombre de 14 en France : Calvados, Doubs, Gironde, Hérault, Isère, Loire Atlantique, Lille métropole, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme, Tarn, Vendée, et Haute-Vienne. Les registres couvrant environ 15 % de la surface du territoire, les estimations nationales de survie sont réalisées à partir de ces données. La mise à jour du statut des patients est réalisée en interrogeant le répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP).

L'analyse de l'évolution de l'incidence combinée à celle de la mortalité représente une étape essentielle de la surveillance et de l'observation épidémiologique des cancers. Les données d'incidence et de mortalité sont régulièrement publiées par Santé Publique France pour répondre aux obligations du plan cancer et fournir des données permettant de prévoir de nouvelles actions [9,10,12].

Plus récemment ont été mises au point les analyses de survie par types histologiques, notamment dans le cancer du poumon mais également par zones géographiques, par exemple en Nouvelle Aquitaine [13].

### Les chiffres d'incidence au niveau national

Le nombre de nouveaux cas en 2018 chez l'homme était de 31 231, chez la femme de 15 132. Chez l'homme sur la période 1990 à 2018, on note une diminution d'incidence de -0,1 % avec une diminution globale en moyenne de -0,3 par an entre 2010 et 2018. Chez la femme, on retrouve une

augmentation de 5,3 % avec une augmentation moyenne par an de 5 % sur la même période [12].

Ces estimations ont été également réalisées par type histologique [12]. L'apparente stabilité de l'incidence du cancer du poumon chez l'homme résulte d'évolutions différentes selon le type histologique. Les taux d'incidence des adénocarcinomes progressent chez l'homme de 3,9 % tandis que ceux des carcinomes épidermoïdes diminuent de 2,9 % et les cancers à petites cellules de 0,9 %. Chez la femme l'évolution montre une augmentation des taux d'incidence pour les trois catégories analysées : adénocarcinomes +7,7 % en moyenne entre 1990 et 2018, carcinomes épidermoïdes +2,1 % et cancers à petites cellules +4,4 %. Les ratios homme-femme des taux d'incidence par types histologique sur la période se sont réduits avec un ratio pour les adénocarcinomes pulmonaires qui est passé de 4,7 en 1990 à 1,72 en 2018, de 18,5 à 4,7 pour les carcinomes épidermoïdes et de 8,9 à 2 pour les cancers à petites cellules. Si tous les types histologiques de cancer du poumon sont associés au tabac, les tendances pourraient cependant s'expliquer par une modification de la structure et de la composition des cigarettes [14,15].

Il existe d'autres sources [16] permettant d'avoir une typologie plus précise des patients porteurs d'un cancer du poumon. L'étude réalisée dans les centres hospitaliers est intéressante car, tous les 10 ans, elle permet d'avoir une photographie des patients porteurs de ce cancer. Dans la dernière étude publiée en 2010, les hommes atteints de cancer non à petites cellules sont plus vieux qu'en 2000 mais en meilleur état général et sont moins fréquemment de gros fumeurs. Le principal type histologique est l'adénocarcinome mais il est plus souvent diagnostiqué à un stade avancé. Il faut cependant souligner que les méthodes diagnostiques peuvent avoir varié, notamment par l'introduction de la TEP.

Ce travail ne fournit pas de survie à long terme mais, concernant le risque de mortalité à 1 an, il s'est amélioré entre 2000 et 2010 avec une diminution de 30 %.

### Les chiffres de mortalité au niveau national

Dans la dernière estimation disponible [12], on dénombre 22 761 décès en 2018 chez l'homme et 10 356 chez la femme. Chez l'homme, on retrouve une diminution moyenne d'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.

Le réseau Francim a également réalisé une étude sur la survie conditionnelle. Cette étude porte sur des données entre 2005 et 2012 [17]. La survie nette est de 16 % chez les hommes à 5 ans et de 20 % chez les femmes à 5 ans. La survie nette standardisée tend à s'améliorer au cours du temps passant de 13 % sur la période 1989-1993 à 17 % entre 2005 et 2010. À 10 ans la survie nette était de 9 % pour ceux diagnostiqués en 1990 et 10 % pour ceux diagnostiqués dans les années 2000. La survie nette diminue avec l'âge ; à 5 ans elle était de 20 % pour les hommes de 50 à 65 ans et 9 % pour les plus âgés. C'est dans la phase initiale de la prise en charge que la probabilité de décès est maximale. Elle est cependant similaire quel que soit l'âge. La mortalité

reste plus forte chez l'homme la première année mais l'écart diminue ensuite entre les 2 sexes. La survie nette à 5 ans pour les hommes qui ne sont pas décédés la première année est proche de 38 % alors qu'elle n'est que de 26 % chez les plus âgés. Chez les femmes, cette survie est de 40 % jusqu'à l'âge de 70 ans et diminue à 28 % après cet âge [17].

Le risque de décès dû au cancer devient faible et se stabilise à 4 ans après le diagnostic. Les patients de plus de 75 ans conservent un risque de décès deux fois plus élevé. Même si le risque de décès diminue après la cinquième année du diagnostic, il reste aux alentours de 10 % par an.

Cette étude de survie confirme les données connues sur le cancer du poumon. Il s'agit d'un des cancers les plus péjoratifs et l'amélioration de la survie reste modeste malgré les progrès réalisés. Il faut cependant souligner que ces études ne prennent pas en compte l'effet de l'introduction de l'immunothérapie.

### Les chiffres de mortalité au niveau locorégional

Francim, sous l'égide de Santé Publique France, a publié début 2019 une estimation régionale et départementale d'incidence par mortalité de tous les cancers. Ce document [13] a comme principal intérêt de montrer des variations à l'intérieur d'une même région, c'est-à-dire dans des zones géographiques où les prises en charge sont théoriquement voisines.

Lorsque l'on fait des comparaisons, qu'elles soient nationales ou internationales, il faut standardiser le rapport d'incidence, c'est-à-dire que l'on prend en compte la structure d'âge et de sexe de la population de référence. Concernant la Nouvelle-Aquitaine, les rapports standardisés d'incidence (SIR) ne montrent pas une sous incidence importante par rapport à la France métropolitaine. Le nombre de cas diagnostiqués dans la région Nouvelle Aquitaine [13] est estimé à 2 851 chez l'homme et 1 134 chez la femme. Au niveau infra régional chez l'homme, 6 des 12 départements de la Nouvelle-Aquitaine présentent une sous incidence marquée par rapport à la moyenne nationale. Cette sous incidence est observée notamment dans les trois départements de l'ex région Limousin, les deux départements de la Vienne et des Deux-Sèvres et le département de la Dordogne. Au niveau infra régional, chez la femme, le constat est similaire avec une sous incidence observée dans les mêmes départements à l'exception de la Dordogne. Trois départements du littoral aquitain sont en sur incidence par rapport à la moyenne nationale chez la femme : Gironde, Landes, Pyrénées Atlantique.

Les niveaux de mortalité par cancer du poumon de la région [13] sont similaires à ceux de la France métropolitaine. Le nombre annuel de décès est estimé à 2 306 chez l'homme et 809 chez la femme. Trois départements sont identifiés en sous incidence de mortalité : les Deux-Sèvres, la Haute-Vienne et la Vienne. Le département de Charente-Maritime présente une sur mortalité par rapport à la moyenne nationale. Chez la femme, on note une sur mortalité sur les départements de Charente-Maritime et de Gironde. En revanche les Deux-Sèvres et la Charente présentent une sous mortalité. Ces données sont intéressantes car elles

permettent secondairement d'être intégrées au parcours des patients sur les zones géographiques et les bassins de recrutement.

## Les facteurs de risque

### Le tabagisme

Un tiers des décès par cancer est attribuable au tabac en France [18]. L'excès de risque est beaucoup plus élevé pour les cancers du poumon. Chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs il varie de 1 à 50 fois et ceci a été démontré depuis les années 1950 [19]. La durée du tabagisme est le déterminant le plus important du risque de cancer du poumon [20]. Alors que le non-fumeur est défini comme une personne qui a fumé moins de 100 cigarettes au cours de sa vie, les autres sont soit des ex-fumeurs, pas de tabac depuis plus d'1 an, soit des fumeurs actuels. Le risque diminue en quelques années chez les ex-fumeurs, d'autant plus rapidement et complètement que le sevrage est précoce [20]. Un sur-risque persistera tout au long de la vie chez les ex-fumeurs qui ont cessé de fumer trop tard. En cas de sevrage tabagique avant 20 ans de tabagisme, la courbe de survie des ex-fumeurs rejoint celle des non-fumeurs et inversement au-delà, la courbe de survie s'éloigne de la courbe des non-fumeurs pour se rapprocher de celle des fumeurs actifs [20]. Seul un sevrage tabagique complet est efficace, la réduction du tabagisme ne diminuant que modestement le risque [21].

Une relation dose/effet est démontrée pour toutes les formes de tabac fumé [22]. Les modifications de localisation endobronchique et histologique des cancers du poumon avec une majorité d'adénocarcinome ces dernières décennies semblent liées aux modifications de composition des cigarettes industrielles [23]. Les méta-analyses ont conclu à une association causale entre l'exposition passive à la fumée tabac et le risque de cancer du poumon chez des non-fumeurs [24,25]. Il a été montré que, pour un non-fumeur vivant avec un conjoint fumeur, l'excès de risque était de 24 %, (intervalle de confiance IC95% 13 %-36 %) [25].

### Les expositions environnementales et la pollution de l'air

La pollution domestique [26] est un facteur de risque reconnu chez des femmes asiatiques non-fumeuses. Une méta-analyse rapporte, après exposition au charbon domestique, un odds ratio de 1,83 (IC 95 % 0,62-5,41) pour les femmes.

Pour l'exposition à la vapeur d'huile de cuisson, l'odds ratio était de 2,12 (IC 95 % 0,81-2,47) pour les femmes non-fumeuses [26]. L'effet carcinogène est lié à la combustion de charbon ou de bois dans des maisons mal ventilées et aux fumées de cuisson à haute température à base d'huile végétale non raffinée.

L'exposition environnementale au radon et à ces produits de désintégration a été reconnue dans une analyse groupée de plusieurs études de type cas-témoins. Le risque relatif de cancer bronchique et de 1,16 pour une augmentation de 100 Bq/mm<sup>3</sup> de radon de l'air intérieur [27].

### Les maladies pulmonaires

Les patients atteints de tuberculose ont un risque accru de cancer du poumon. Une cohorte chinoise a rapporté un risque de cancer bronchique multiplié par 2,5 en cas d'antécédents tuberculeux [28]. L'analyse a rapporté un risque relatif de 3,32 (IC95% 2,70-4,09) après ajustement avec des variables de démographie et de comorbidités. Les patients avec adénocarcinome bronchique présentant des séquelles tuberculeuses ont plus fréquemment une mutation de récepteurs de l'EGF-R [29].

Des patients atteints de bronchopathie chronique pourraient avoir un risque accru de cancer du poumon, avec un odds ratio à 1.82 (IC95% 1,26-2,63), indépendant du tabagisme [30] sans exclure un effet résiduel du tabac.

### Le cannabis

L'exposition chronique à la fumée de cannabis est un facteur de risque potentiel de cancer du poumon [31]. Un joint moyen de cannabis équivaut à 3 ou 4 cigarettes industrielles en termes d'aéro contaminant toxique. En 2014 une analyse de données collectées à partir de 6 études portant sur le lien cannabis et cancer du poumon a été publiée [32]. Cette étude n'a pas montré d'association directe entre l'exposition à la fumée de cannabis et le risque de cancer du poumon. Il faut souligner les difficultés méthodologiques de ce type de travaux qui portent sur des effectifs réduits et une consommation très hétérogène de cannabis. À l'opposé, une étude suédoise a rapporté, chez les fumeurs de cannabis, une majoration du risque de cancer pulmonaire [33].

### E-cigarettes

L'utilisation des e-cigarettes, contenant ou non de la nicotine, est en plein essor en Europe et aux Etats-Unis. Un rapport de Santé Publique France de 2018 montrait que près de 4 % de la population française utilisait de manière quotidienne la e-cigarette, chiffre en augmentation par rapport à 2017 [34]. Les aérosols d'e-cigarettes ont une composition différente de celle des cigarettes classiques, mais certaines études y ont détecté la présence de plusieurs toxiques connus comme carcinogènes, comme des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des nitrosamines et des traces de métaux lourds, avec cependant des concentrations très variables [35]. Des études pré-cliniques ont suggéré un possible rôle carcinogène de l'e-cigarette au niveau pulmonaire [36], mais à ce jour aucune étude clinique n'a montré un sur-risque de cancer bronchique associé à l'usage de l'e-cigarette. Quoi qu'il en soit, ce risque, s'il existe, est vraisemblablement bien inférieur à celui de la cigarette classique, et la e-cigarette reste un moyen efficace de sevrage tabagique [37].

### Les facteurs de risques professionnels

Les cancers broncho-pulmonaires sont les plus fréquents des cancers professionnels [38]. De nombreux facteurs de risques professionnels ou situation d'exposition professionnelle sont

aujourd'hui identifiés et classés dans le groupe 1 (cancérogène certain) par le CIRC. Une revue de la littérature [38] a permis de lister de multiples situations d'exposition aux différents cancérogènes professionnels, d'évaluer la relation dose-effet et l'effet de co-expositions. Une synthèse des agents et situations d'exposition professionnelle avec excès de risque certain de cancer broncho-pulmonaire est présentée dans le tableau 1. L'amiante est le carcinogène professionnel le plus fréquent, il peut être associé à une pathologie fibrosante pulmonaire ou pleurale. Les données épidémiologiques montrent également un risque excessif chez les travailleurs fortement exposés aux gaz d'échappement de moteur diesel [39-42]. Dans une méta-analyse le risque est de 1,19 après au moins 10 ans d'exposition comparativement à une faible exposition [43].

Les recommandations de bonnes pratiques, labellisées par la Haute Autorité de Santé et l'InCa, préconisent la réalisation d'un essai pour évaluer la faisabilité du dépistage puis son efficacité en ciblant les populations à haut risque. Cependant, même si le dépistage n'a pas fait l'objet de

recommandations à ce jour en dehors de la faisabilité, il est important que les travailleurs puissent continuer à bénéficier d'un suivi post-exposition [38].

La recherche d'une exposition professionnelle doit être systématique face à un cancer broncho-pulmonaire. Une publication récente du CIRC [44], présente la fraction attribuable du risque (FAR) des cancers broncho-pulmonaires pour les principaux composés pouvant être évoqués. Ce travail montre que 14,6 % des cancers broncho-pulmonaires sont attribuables à une exposition professionnelle : 2,6 % chez les femmes et 19,3 % chez les hommes ce qui représente 5 916 cas par an. Pour le mésothéliome, le risque attribuable à l'amiante est de 83,1 % chez l'homme et 41,7 % chez la femme. L'amiante est l'exposition professionnelle responsable du plus grand nombre de cancers (le larynx, le poumon, les divers sites de mésothéliome et l'ovaire) : 3 489 cas chez l'homme, 344 cas chez la femme [44].

**Tableau 1.** Agents et situations d'exposition professionnelle avec excès de risque certain de cancer bronchopulmonaire (adapté de <https://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf>).

#### Agents

Amiante  
Arsenic et composés inorganiques de l'arsenic  
Béryllium et composés du béryllium  
Bis(chlorométhyl)éther (BCME) et chlorométhyl méthyl éther (CMME)  
Cadmium et composés du cadmium  
Dérivés du chrome hexavalent  
Échappements de moteurs diesel  
Certains composés du nickel  
Plutonium  
Radon 222 et ses produits de filiation  
Silice cristalline  
Radiations X, radiations gamma

#### Situations d'exposition professionnelle

Procédé Acheson (fabrication de graphite ou de carbure de silicium, avec exposition à la silice)  
Production d'aluminium (exposition à des HAP)  
Brai de houille (exposition à des hydrocarbures aromatiques polycycliques HAP)  
Gaséification du charbon (exposition à des HAP)  
Production de coke (exposition à des HAP)  
Suies (exposition à des HAP)  
Travaux souterrains en mine de fer  
Fonderies de fonte et d'acier (exposition notamment à des HAP)  
Activité de peinture  
Industrie de production du caoutchouc  
Tabagisme passif<sup>a</sup>  
Fumées de soudure

Le tabagisme passif<sup>a</sup> a été classé dans le groupe 1 par le CIRC, mais sans considération spécifique par rapport au tabagisme passif en milieu professionnel, qui a pu exister avant son interdiction en France.

## Les populations particulières

### Les formes familiales de cancer bronchique

Une composante génétique est souvent présente dans certains cancers [45]. Les mutations retrouvées peuvent être acquises ou constitutionnelles.

Dans le cancer bronchique, on retrouve certaines anomalies génétiques qui peuvent être considérées comme un risque de survenue de cette pathologie : polymorphisme du cytochrome CYP1A1, polymorphisme de la glutathione S transférase M1, mutation du gène *CHEK2*. Dans la littérature, de rares cas de cancers familiaux de cancer bronchique ont été décrits par des mutations germinales de l'*EGFR*, que ce soit sur l'exon 20 ou 21. La réalisation de séquençage complet du génome permettra de mieux identifier des déterminants génétiques pouvant aboutir à la sélection de populations à risque. Cependant le cancer du poumon ne fait pas partie des cancers à risque familial majeur.

### Les cancers du poumon chez les sujets jeunes

L'âge moyen au diagnostic en France est de 66 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes. Le cancer bronchique du sujet jeune, de moins de 40 ans, est rare avec une incidence rapportée en France de 3 à 4 %. Les études épidémiologiques ont essayé de caractériser cette population [46-52].

On retrouve plus fréquemment des antécédents familiaux de cancer, une plus forte proportion d'adénocarcinomes, un meilleur performance status. Dans l'étude du GFPC, 146 patients, inclus pour un cancer bronchique, avaient moins de 40 ans. 51 % étaient des femmes, en majorité des adénocarcinomes, le délai moyen de diagnostic était de 2 mois. 69 % des patients avaient une maladie métastatique. La littérature retrouve souvent un faible niveau socio-économique, l'existence d'addiction au tabac mais aussi à d'autres drogues, un réarrangement *EML4-ALK* plus fréquent que pour les cancers de survenue plus tardive.

Certaines anomalies moléculaires sont plus fréquemment retrouvées chez les patients jeunes porteurs d'un adénocarcinome, comme les mutations *EGFR* ou les réarrangements

*ALK* ou *RET*. Le pronostic est controversé dans la littérature, ne permettant pas d'affirmer que leur survie soit plus longue que les patients plus âgés.

## Les patients non-fumeurs

La survenue d'un cancer bronchique chez un patient non-fumeur représente une situation particulière.

Certaines caractéristiques ont déjà été évoquées puisque des anomalies moléculaires comme les mutations *EGFR*, certaines mutations *BRAF*, ou les réarrangements *ALK*, *ROS1* ou *RET* surviennent plutôt chez des patients non-fumeurs. L'exposition professionnelle, l'exposition au radon ou certaines anomalies génétiques peuvent également expliquer la survenue de tels cancers.

## La proportion de patients non-fumeurs

Certains registres, qui collectent l'information, ont analysé cette donnée. Les résultats sont parfois discordants. Récemment Pelosof et al. [53] ont montré une augmentation entre 1990 et 2013 de l'incidence de ces cas. Page et al. [54] soulignent qu'entre 2000 et 2016, dans un registre australien, la proportion a bien augmenté de 5,5 % à 7,2 % mais que cette différence n'est pas significative.

## Les caractéristiques des patients non-fumeurs avec des cancers du poumon

La plupart des travaux sont nombreux et anciens et reprennent les facteurs associés présentés plus haut [55-57]. Le plus souvent, il s'agit de femmes, de même âge que les fumeurs, présentant plus volontiers des adénocarcinomes. Une discrète augmentation du temps entre les symptômes et le diagnostic a été retrouvée dans certaines études. Les métastases pleurales étaient plus fréquentes et les mutations *EGFR* et réarrangement *ALK* étaient présents plus fréquemment.

Deux travaux ont été récemment publiés, l'un portant sur le registre des cancers coréen [58]. La proportion de non-fumeurs est importante, à 36 %, mais la mutation *EGFR* a été retrouvée dans 37 % des cas et ce taux a un impact sur la survie. Une revue de la littérature a été publiée en 2019 par Smolle et Pichler [59]. Celle-ci est très exhaustive et reprend tous les facteurs de risque déjà cités par type histologique en rajoutant également l'asbestose, l'exposition au radon et les modifications génétiques. L'ensemble des études sont référencées dans ce travail. Les auteurs soulignent que le cancer du poumon du non-fumeur est une entité spécifique avec des caractéristiques biologiques et du microenvironnement particulières. L'importance d'une analyse génétique des patients porteurs de ces tumeurs est fondamentale.

## Les données françaises

Elles sont peu nombreuses : un travail a été réalisé en 2010 à Nancy [59], 5 % des patients de cette étude étaient des non-fumeurs. Il a été retrouvé une prédominance féminine,

des patients plus jeunes, porteurs plus fréquemment d'adénocarcinomes et présentant des stades plus précoces dans la classification TNM.

L'étude BioCAST/IFCT-1002 [60] avait comme objectif de décrire les caractéristiques épidémiologiques et moléculaires de non-fumeurs. Elle a cependant l'inconvénient de ne pas avoir comparé les résultats à des fumeurs. Une exposition professionnelle a été retrouvée dans 13 % des cas, ainsi qu'une exposition plus importante aux polluants domestiques chez les femmes. Le tabagisme passif est également plus élevé, sans impact démontré sur les profils moléculaires dans ce travail [61]. Dans la population des femmes non-fumeuses avec cancer bronchique, les mutations *EGFR* semblaient plus fréquentes en cas de ménopause tardive et de première grossesse tardive, tandis que les réarrangements *ALK* étaient plus fréquents en cas de grossesses multiples, suggérant un possible rôle hormonal sur le profil moléculaire dans cette population [62].

## Conclusion

Les données épidémiologiques des cancers bronchopulmonaires sont régulièrement mises à jour et les références bibliographiques présentes à la fin du document permettent d'y avoir accès. Les facteurs de risque sont actuellement bien connus ; le tabac reste le principal facteur en cause particulièrement chez les femmes. Le cancer du poumon chez les non-fumeurs doit continuer à être investigué. Les connaissances de biologie moléculaire vont permettre sans doute de mieux caractériser ces formes mais aussi celles liées au tabac. Le développement de l'analyse du génome permettra à l'épidémiologie moléculaire de prendre toute sa place à côté de l'épidémiologie clinique.

## Liens d'intérêts

E. Giroux Leprieur : aucun.  
A. Vergnenègre : aucun.  
J. Trédaniel : aucun.

Cet article fait partie du numéro supplément *Cours du GOLF 2020* réalisé avec le soutien institutionnel des laboratoires AstraZeneca, BMS, MSD, Pfizer et Roche.

## Remerciements

M. Colonna, Registre du cancer de l'Isère, CHU de Grenoble

## Références

- [1] Ribassin-Majed L, Le-Teuff G, Hill C. La fréquence des cancers en 2016 et leur évolution. *Bull Cancer* 2017;104:20-9.
- [2] Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol* 2017;28:1117-23.

- [3] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
- [4] Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *PLoS One* 2015;10:e0121323.
- [5] Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* 1997;50:307-64.
- [6] Reinmuth N, Reck M. Breaking the Glass Ceiling of Overall Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1647-8.
- [7] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, 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] Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol* 2015;26:779-86.
- [9] Binder-Foucard 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. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire. 2013.
- [10] Jéhannin-Ligier E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé Publique France. 2017.
- [11] Colonna M. Epidémiologie du cancer du poumon en France : incidence, mortalité et survie (tendance et situation actuelle). *Rev Mal Resp* 2016;8:308-18.
- [12] Defossez 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. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Saint-Maurice : Santé Publique France. 2019.
- [13] d'Almeida G, MonnerEAU A, Amadeo B, Pouchieu C, Coureau G, Le Guyader-Peyrou S, Baldi I, et al. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancer en France, 2007-2016. Saint-Maurice : Santé Publique France. 2019.
- [14] Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31:139-48.
- [15] Burns DM, Anderson CM, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung? *Cancer Causes Control* 2011;22:13-22.
- [16] Debievre D, Oster JP, Riou R, Berruchon J, Levy A, Mathieu JP, et al. The new face of non-small-cell lung cancer in men: Results of two French prospective epidemiological studies conducted 10 years apart. *Lung Cancer* 2016;91:1-6.
- [17] Dantony Z, Bossard N, Roche L, Remontet L, Grosclaude P, Woronoff S, Jéhannin-Ligier K, 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.
- [18] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
- [19] Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. *Br Med J* 1956;2:1071-81.
- [20] Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1529-33.
- [21] Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 2005;294:1505-10.
- [22] Iarc Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.*2004;83:1-1438.
- [23] US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 years of progress. A report of the Surgeon General. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. 2014.
- [24] Tredaniel J, Boffetta P, Saracci R, Hirsch A. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer: the epidemiological evidence. *Eur Respir J* 1994;7:1877-88.
- [25] Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-8.
- [26] Zhao Y, Wang S, Aunan K, Seip HM, Hao J. Air pollution and lung cancer risks in China--a meta-analysis. *Sci Total Environ* 2006;366:500-13.
- [27] Baysson H, Tirmarche M. Exposition domestique au radon et risque de cancer du poumon : bilan des études cas-témoins. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2004;52:161-71.
- [28] Zheng W, Blot WJ, Liao ML, Wang ZX, Levin LI, Zhao JJ, et al. Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai. *Br J Cancer* 1987;56:501-4.
- [29] Luo YH, Wu CH, Wu WS, Huang CY, Su WJ, Tsai CM, et al. Association between tumor epidermal growth factor receptor mutation and pulmonary tuberculosis in patients with adenocarcinoma of the lungs. *J Thorac Oncol* 2012;7:299-305.
- [30] Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1999;149:13-20.
- [31] Urban TH, J. Cannabis et poumon. Ce que l'on sait et tout ce que l'on ne sait pas. *Rev Pneumol Clin.* 2017;73:283-9.
- [32] Underner M, Urban T, Perriot J, de Chazeron I, Meurice JC. [Cannabis smoking and lung cancer]. *Rev Mal Respir* 2014;31:488-98.
- [33] Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control* 2013;24:1811-20.
- [34] Andler R, Richard JB, Guignard R, Quatremère G, Verrier F, Gane J, et al. Baisse de la prévalence du tabagisme quotidien parmi les adultes : résultats du Baromètre de Santé publique France 2018. Saint-Maurice: Santé Publique France. 2019.
- [35] Tegin G, Mekala HM, Sarai SK, Lippmann S. E-Cigarette Toxicity? *South Med J* 2018;111:35-38.
- [36] Tang MS, Wu XR, Lee HW, Xia Y, Deng FM, Moreira AL, et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:21727-21731.
- [37] Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2019;380:629-637.
- [38] Pairon JC, Delva F, Brochard P. Les facteurs de risque professionnels des cancers bronchopulmonaires. Quelle surveillance médicale après exposition à des cancérrogènes pulmonaires professionnels? *Rev Mal Resp* 2017;9:95-100.
- [39] Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol* 2012;13:663-4.
- [40] Silverman DT, Samanic CM, Lubin JH, Blair AE, Stewart PA, Vermeulen R, et al. The Diesel Exhaust in Miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:855-68.
- [41] Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Bruske I, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:941-8.
- [42] Tsoi CT, Tse LA. Professional drivers and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2012;69:831-6.

- [43] Lipsett M, Campleman S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1999;89:1009-17.
- [44] Marant Micallef C, Shield KD, Vignat J, Baldi I, Charbotel B, Fervers B, et al. Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures. *Int J Hyg Environ Health* 2019;222:22-9.
- [45] Bylicki O, Rivière F, Lefloch H, Gaspard W, Margery J. Les formes familiales de cancers bronchiques *Rev Mal Respir actual* 2017;11:89-93.
- [46] Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom MQ, Gao F, Piccirillo J, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *J Thorac Oncol* 2010;5:23-8.
- [47] Thomas A, Chen Y, Yu T, Jakopovic M, Giaccone G. Trends and Characteristics of Young Non-Small Cell Lung Cancer Patients in the United States. *Front Oncol* 2015;5:113.
- [48] Blanco M, Garcia-Fontan E, Rivo JE, Repaaz JR, Obeso GA, Canizares MA. Bronchogenic carcinoma in patients under 50 years old. *Clin Transl Oncol* 2009;11:322-5.
- [49] Dell'Amore A, Monteverde M, Martucci N, Davoli F, Caroli G, Pipitone E, et al. Surgery for non-small cell lung cancer in younger patients: what are the differences? *Heart Lung Circ* 2015;24:62-8.
- [50] Scarpino S, Rampioni Vinciguerra GL, Di Napoli A, Fochetti F, Uccini S, Iacono D, et al. High prevalence of ALK+/ROS1+ cases in pulmonary adenocarcinoma of adolescents and young adults. *Lung Cancer* 2016;97:95-8.
- [51] Bryant AS, Cerfolio RJ. Differences in outcomes between younger and older patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1735-9.
- [52] Marquette D, Pichon E, Deschasse G, Lemaire B, Lemarie E, Diot P, et al. Meilleur pronostic des sujets de 45 ans et moins, atteints de cancer du poumon, lié au bon état général et au stade TNM (étude rétrospective et comparative). *Presse Med* 2012;41:e250-6.
- [53] Pelosof L, Ahn C, Gao A, Horn L, Madrigales A, Cox J, et al. Proportion of Never-Smoker Non-Small Cell Lung Cancer Patients at Three Diverse Institutions. *J Natl Cancer Inst* 2017;109: doi: 10.1093/jnci/djw295.
- [54] Page BJ, Bowman RV, Yang IA, Fong KM. RE: Proportion of Never-Smoker Non-Small Cell Lung Cancer Patients at Three Diverse Institutions. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110: doi: 10.1093/jnci/djx216.
- [55] Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol.* 2007;25:561-70.
- [56] Goodwin P. Lung Cancer in Nevers-Smokers: Nex Data Show Improved Prognosis. *Oncology Times* 2009;31:32-3.
- [57] Dias M, Linhas R, Campinha S, Conde S, Barroso A. Lung cancer in never-smokers – what are the differences? *Acta Oncol* 2017;56:931-5.
- [58] Choi CM, Kim HC, Jung CY, Cho DG, Jeon JH, Lee JE, et al. Report of the Korean Association of Lung Cancer Registry (KALC-R), 2014. *Cancer Res Treat* 2019; doi: <https://doi.org/10.4143/crt.2018.704>.
- [59] Smolle E, Pichler M. Non-Smoking-Associated Lung Cancer: A distinct Entity in Terms of Tumor Biology, Patient Characteristics and Impact of Hereditary Cancer Predisposition. *Cancers (Basel)* 2019;11: doi: 10.3390/cancers11020204.
- [60] Couraud S, Souquet PJ, Paris C, Do P, Doubre H, Pichon E, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J* 2015;45:1403-14.
- [61] Couraud S, Debieuvre D, Moreau L, Dumont P, Margery J, Quoix E, et al. No impact of passive smoke on the somatic profile of lung cancers in never-smokers. *Eur Respir J* 2015;45:1415-25.
- [62] Fontaine-Delaruelle C, Mazières J, Cadranel J, Mastroianni B, Dubos-Arvis C, Dumont P, et al. Somatic profile in lung cancers is associated to reproductive factors in never-smokers women: Results from the IFCT-1002 BioCAST study. *Respir Med Res* 2020;77:58-66.