

جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES  
كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



# Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Mémoire présenté par :

*Dr. Maha EZZINE*

*Née le 26/12/1993*

Pour l'obtention du diplôme de spécialité en Médecine

**Option : PNEUMO-PHTISIOLOGIE**

Rapporteur : Pr SERRAJ Mounia

**Dr. MOUNIA SERRAJ**  
Professeur de Pneumologie  
CHU Hassan II - FES  
INPE: 141189276

Session juillet 2024

# DEDICACES

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

### *A mes maîtres*

À vous, sage guide qui a constamment partagé son savoir, je souhaite exprimer ma gratitude sincère. Votre expertise et votre expérience ont éclairé mon chemin avec persévérance. Vous m'avez inculqué le respect envers les patients et l'aspiration à l'excellence. Votre passion pour la pneumologie a allumé en moi une flamme durable. Grâce à vous, je me sens maintenant prête à contribuer pleinement à ce domaine avec détermination.

Que ces mots reflètent ma profonde reconnaissance pour votre dévouement et votre sollicitude. Je suis honoré de vous avoir comme maîtres, sources d'inspiration et de succès.

### *Au staff médical du service de pneumologie*

À vous, véritables piliers de notre unité, je souhaite adresser cette dédicace empreinte de gratitude pour votre soutien indéfectible et votre bienveillance constante. En des temps d'incertitude et de doute, votre présence solide et inébranlable a été notre rocher, nous permettant de surmonter les défis avec succès grâce à votre expertise. Ensemble, nous avons franchi chaque obstacle, renforçant ainsi notre unité et notre détermination.

À mes collègues exceptionnels et inspirants, je souhaite dédier ces mots sincères et reconnaissants.

### *A mes parents, mon mari, mon fils et ma famille*

À mes parents, qui m'ont transmis le goût du savoir et ont toujours été des sources d'encouragement pour me dépasser, ainsi qu'à mes frères, sœurs, amis et proches, je vous adresse ma profonde reconnaissance pour avoir été mes piliers, mes anges, ma source de force. C'est grâce à votre soutien indéfectible que j'ai pu progresser et concrétiser mes rêves. Cette dédicace vous est adressée avec toute l'émotion qui m'habite.

À mon mari et à mon fils, qui ont été mes soutiens inconditionnels tout au long de ce parcours académique, je dédie ce mémoire avec tout mon amour et ma gratitude.

# ABREVIATION

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

- **AAIR**: age adjusted incidence rate
- **ADK** : Adénocarcinome.
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **ALK** : Anaplastic lymphoma kinase.
- **APC**: annual percentage change
- **BPCO** : Broncho-pneumopathie chronique obstructive.
- **CBP** : Cancer broncho-pulmonaire.
- **CE** : Carcinome épidermoïde.
- **CNPC** : Cancer non à petites cellules.
- **CPC** : Cancer à petites Cellules.
- **CTVA** : Chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée
- **EGFR** : Epidermal growth factor receptor.
- **HAP** : Hydrocarbures aromatiques polycycliques
- **HPV** : Virus du papillome humain (VPH)
- **IASLC** : International Association for the Study of Lung Cancer.
- **ITK** : Inhibiteurs des tyrosines kinases.
- **MET** : Mesenchymal epithelial transition factor.
- **NLST** : National lung screening study
- **OMS** : Organisation mondiale de la Santé.
- **PS** : Performance status.
- **GRPR** : Récepteur peptidique libérant de la gastrine
- **SEER** : Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.
- **TB** : Tuberculose
- **TDMFD** : Tomodensitométrie à faible dose
- **TDMHR** : Tomodensitométrie à haute résolution
- **TNEP** : Tumeur neuroendocrine pulmonaire.
- **TTF1** : Thyroid transcription factor 1.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

- **VALCSG** : Vétérans Administration Lung Cancer Study Group.
- **USPSTF** : United States Preventative Services Task Force
- **VEGF** : Vascular endothelial growth factor.
- **VEMS** : Volume expiratoire maximum seconde.
- **VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

# PLAN

## Table des matières

RESUME .....	10
INTRODUCTION .....	14
RAPPELS ET GENERALITES .....	17
I. Rappels anatomique et histologique.....	18
1. Anatomie du poumon et de l'arbre bronchique.....	18
2. Anatomopathologie – types histologiques .....	19
II. EPIDEMIOLOGIE.....	23
1. Épidémiologie descriptive .....	23
1.1 Incidence et mortalité par cancer broncho-pulmonaire dans le monde .....	23
1.2 Incidence et mortalité par cancer broncho-pulmonaire au Maroc.....	25
1.3 Incidence par type histologique .....	27
III. FACTEURS DE RISQUE.....	30
1. Facteur de risque commun.....	30
1.1 Tabagisme .....	30
1.2 Expositions environnementales .....	34
1.3 Expositions professionnelles .....	34
1.4 Facteurs génétiques.....	35
1.5 Antécédents de maladie chronique .....	37
1.6 Autres facteurs de risque .....	38
2. Facteurs de risque du cancer du poumon spécifiques à la femme.....	39
IV . Carcinogénèse et réponse immunitaire qui en résulte .....	41
1. Tabagisme, stéroïdes sexuels et carcinogénèse .....	41
2. Réponse immunitaire .....	43
3. Différences de réponse immunitaire dans l'adénocarcinome selon le sexe .....	44
V. Dépistage et diagnostic .....	44
1. Les différences entre les sexes dans le cancer du poumon : une perspective clinique .....	44
2. Dépistage .....	45
MATERIELS ET METHODES .....	49
1.Type d'étude .....	50
2. Population concernée.....	50
3.....	50
3.1 Critères d'inclusion .....	50
3.2 Critères d'exclusion.....	50
3.Recueil des données .....	50
3.1 Fiche d'exploitation .....	50
3.2 Analyse statistique .....	50

# Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

RESULTATS.....	52
I. Profil épidémiologique .....	53
II. Antécédents.....	54
III. Symptômes cliniques.....	54
IV. Le délai de consultation.....	55
V. Examen clinique .....	55
1. OMS .....	55
2. Examen pleuro-pulmonaire :.....	56
3. Examen extra respiratoire : .....	56
VI. Imagerie.....	56
VII. <b>Histologie</b> .....	59
1. <b>Confirmation histologique</b> .....	59
2. <b>Type histologique</b> .....	60
3. <b>Mutation</b> .....	61
VIII. <b>Stadification</b> .....	61
IX. <b>Prise en charge thérapeutique</b> .....	62
DISCUSSION .....	68
I. Age.....	69
II. <b>Facteurs de risque</b> .....	70
1. <b>Tabagisme</b> .....	70
2. <b>Facteurs hormonaux endogènes et exogènes</b> .....	73
3. <b>Exposition environnementale et professionnelle</b> .....	77
III. <b>Type histologique</b> .....	77
IV. <b>Stade de la maladie</b> .....	79
V. <b>Prise en charge thérapeutique</b> .....	80
VI. <b>Evolution et survie</b> .....	87
CONCLUSION .....	88
REFERENCES .....	88
LISTE DES FIGURES.....	88
LISTE DE GRAPHIQUES .....	88
LISTE DE TABLEAUX.....	88
ANNEXES.....	88

## RESUME

# Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

## Introduction

Le profil classique du patient porteur d'un cancer du poumon est en train d'évoluer, passant de l'homme âgé tabagique à la femme plus jeune et volontiers non fumeuse. Le cancer bronchique chez la femme a de nombreuses spécificités aussi bien pour les facteurs de risques, la présentation clinique, anatomopathologique et la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

## Objectif

Le rôle du sexe biologique est rarement pris en compte dans la caractérisation du cancer du poumon, le cancer le plus mortel dans le monde. Le cancer du poumon est traditionnellement considéré comme une maladie masculine, c'est pourquoi les recherches sur les phénomènes spécifiques aux femmes sont souvent contradictoires ou absentes. Actuellement, les disparités dans l'incidence du cancer du poumon sont principalement dues aux femmes, en particulier aux non-fumeurs et aux plus jeunes. Ce travail donne un aperçu des caractéristiques spécifiques au sexe du cancer du poumon, mettant en évidence les facteurs de risque, les modèles de diagnostic, la cancérogenèse et les résultats du traitement chez les femmes.

## Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur 78 patientes ayant été diagnostiquées d'un cancer broncho-pulmonaire primitif, entre 1er mars 2019 jusqu'au 31 août 2023 au service de pneumologie du CHU Hassan II Fès. Les données ont été recueillies à partir des dossiers patients du système d'information hospitalier du CHU de Fès.

## Résultats

L'âge moyen de nos patientes était de 64 ans (36 à 95 ans), 7 patientes étaient tabagiques actives (9 %). L'exposition à la fumée de four a été trouvée chez 28 patientes (36 %) et 8 patientes (10.25 %) avaient déjà un cancer connu. Les circonstances de découvertes sont principalement la dyspnée, trouvée chez 82% des cas, la toux chez 70% des cas, la douleur thoracique chez 50% des cas, l'hémoptysie chez 20.5% des cas, et comme signe extra respiratoire une dysphagie chez 4 patientes et une dysphonie chez 2 patientes, tandis que 8 patientes étaient asymptomatiques.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Le délai moyen de consultation était de 5 mois et demi. 38.5% des patientes avaient un OMS à 1, 24.3% à 2, 21.8% à 0 et le reste avait un OMS entre 3 et 4. L'examen pleuropulmonaire avait objectivé un syndrome de condensation chez 55 patientes, un syndrome d'épanchement pleural chez 35 patientes et un syndrome cave supérieur chez une patiente.

Le scanner thoracique avait objectivé un processus tumoral à droite dans 69.2% des cas et dans 30.8% des cas à gauche, les images scanographiques étaient faites des masses parenchymateuses dans 64 cas, 8 patientes avaient un foyer de condensation chronique, 4 patientes avaient une atélectasie, une patiente avait une lésion excavée et une patiente avait un nodule spiculé.

Le diagnostic histologique a été obtenu par biopsie bronchique chez 48.7% des patientes (biopsies d'un bourgeon bronchique dans 30.76% des cas ou d'une sténose infiltrative dans 37.17% des cas). La confirmation anatomopathologique a été obtenue par biopsie scannoguidée chez 34.6% des patientes, biopsie échoguidée chez 2.5% des patientes, biopsie pleurale chez 14% patientes et sur pièce opératoire chez 5.12% patientes.

L'adénocarcinome représente le type histologique le plus fréquent, 55 cas (70,5%), un carcinome épidermoïde dans 6 cas, une tumeur carcinoïde dans 3 cas, un carcinome à petites cellules dans un cas, un carcinome sarcomatoïde dans un cas et le reste était des carcinomes non à petite cellule ou peu différenciés nécessitant un complément immunohistochimique non fait vu que les patientes étaient perdues de vue où décédée. La recherche du profil mutationnel a été demandée chez toutes nos patientes, la mutation EGFR est trouvée dans 7% cas des cas.

Au moment du diagnostic, 68 patientes ont été métastatiques soit 87,17 %. Les métastases pleurales trouvées chez 35 patientes (44.8 %), osseuses chez 22 patientes (28.2 %), pulmonaires chez 30 patientes (38.4 %), hépatiques chez 9 patientes (11.5 %), cérébrales chez 11 patientes (14.1 %), et surrénaliennes chez 8 patientes (10.2 %), ganglionnaire chez 9 patientes (11.5 %). Tous les dossiers ont été discutés en RCP avec un délai moyen de prise en charge de 18jrs, une chimiothérapie a été faite chez 39 patientes, une radiothérapie chez 14 patientes et 7 patientes ont été opérées.

### Conclusion

Une meilleure compréhension des particularités cliniques, anatomopathologiques, biologiques, et évolutives des cancers bronchiques chez la femme permettra d'ouvrir des nouvelles voies de recherche et de développer des prises en charge plus personnalisées afin d'améliorer le pronostic des patientes atteints d'un cancer broncho-pulmonaire. Ceci nécessite la réalisation d'enquêtes analytiques menées idéalement de façon multicentrique.

# INTRODUCTION

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Le cancer broncho-pulmonaire représente un fardeau de santé mondial important avec environ 2,2 millions de nouveaux cas et 1,8 million de décès dans le monde en 2020 [1]. Malgré des progrès significatifs dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des cancers, des disparités importantes existent, les hommes souffrant d'une incidence et d'une mortalité plus élevées que les femmes dans le monde [1,2]. En dehors des cancers de l'appareil reproducteur, il existe plusieurs cancers, notamment le poumon, qui présentent de grandes tendances spécifiques au sexe en termes de présentation clinique, de progression et de mortalité.

De même, l'incidence du cancer broncho-pulmonaire CBP est passée de 70,2 à 54,3 pour 100 000 personnes, bien que le nombre réel de nouveaux cancers du poumon ait généralement augmenté au cours de cette période en raison de la croissance démographique [3]. Ces dernières années, l'incidence du cancer du poumon a été 27 % plus élevée chez les hommes que chez les femmes [4]. Cependant l'incidence et la mortalité diminuent plus rapidement chez les hommes que chez les femmes. Ces tendances sont généralement attribuées aux différences dans les habitudes de tabagisme selon le sexe [4].

Le CBP chez la femme a de nombreuses spécificités résultant de facteurs environnementaux, génétiques et hormonaux, en plus du rôle déterminant du tabagisme qui est en nette augmentation dans la population féminine. Alors que le tabagisme actif est le facteur de risque le plus important de cancer du poumon, près de 25 % des cas de cancer du poumon diagnostiqués dans le monde concernent des personnes qui ne fument jamais, la proportion variante géographiquement [5]. On estime que 10 % des cas de cancer du poumon aux États-Unis et jusqu'à 50 % en Asie sont diagnostiqués chez des patients qui ne fument jamais, avec des proportions plus élevées parmi les populations féminines [6].

Le diagnostic du CBP chez la femme est souvent fait à un stade tardif devant des signes respiratoires peu spécifiques. Il repose essentiellement sur l'imagerie, la fibroscopie bronchique avec biopsie suivie d'une étude histologique pour poser le diagnostic et déterminer le type histologique. Cette maladie se divise en deux grandes catégories : le cancer du poumon à petites cellules et, à l'inverse, le cancer du poumon non à petites cellules (CNPC).

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Le CNPC est plus courant, il est divisé en adénocarcinome, carcinome épidermoïde et carcinome à grandes cellules [7,8]. Le tabagisme est le principal facteur de risque de cancer du poumon, l'association voire la relation tabac et risque différent avec les types histologiques [7]. Il est important de noter que les disparités dans l'incidence du cancer du poumon dépendent en grande partie des taux croissants d'adénocarcinomes provoqués par de jeunes femmes et n'ayant jamais fumé [9]. Pourtant, il est absolument nécessaire de comprendre ce changement démographique. Le consensus sur le risque de cancer du poumon résultant d'expositions non liées au tabac, l'influence des hormones spécifiques au sexe et la réponse immunitaire basée sur le sexe à la carcinogenèse sont mal définis dans la littérature.

L'implication de mutation génétique dans le développement du cancer du poumon a récemment été documentée principalement chez les patients non ou petits fumeurs, volontiers de sexe féminin et présentant souvent des maladies d'emblée métastatiques. Ainsi, la classification du cancer du poumon est actuellement anatomopathologique mais aussi moléculaire ; ces mutations expliqueraient bon le nombre de cancer du poumon survenant chez des femmes non fumeuses. Les implications thérapeutiques sont importantes avec l'avènement de nouvelles pistes thérapeutiques actuellement standards thérapeutiques voire des thérapies de première ligne. La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, basée sur des traitements locorégionaux (chirurgie et radiothérapie) et systémiques (chimiothérapie et thérapie ciblée). Durant ces dernières années, grâce au développement de la biologie moléculaire et la meilleure compréhension des mécanismes de cancérogénèse, le traitement systémique des CNPC a connu de nombreuses avancées, ce qui a permis la personnalisation des traitements et l'amélioration de la survie des patientes en situation métastatique.

À ce titre, une meilleure compréhension des facteurs cliniques, biologiques, épigénétiques et génétiques qui contribuent aux différences entre les sexes dans le cancer du poumon a le potentiel d'éclairer la stratification du risque et le dépistage de la maladie précoce ainsi que les stratégies de traitement qui tiennent compte du sexe.

Dans ce travail, nous décrivons les différents aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des cancers bronchiques chez la femme, observés au service de pneumologie en les comparant et se référant aux données de la littérature.

# **RAPPELS ET GENERALITES**

## I. Rappels anatomiques et histologique

### 1. Anatomie du poumon et de l'arbre bronchique

L'arbre broncho-pulmonaire se divise à partir d'un tronc commun constitué par la trachée par où pénètre l'air provenant des voies aériennes supérieures et du larynx. La trachée se divise en deux bronches souches droite et gauche, pénétrant chacune dans un poumon. Ces bronches souches se séparent à nouveau pour former des bronches secondaires qui se dirigent vers un lobe pulmonaire. Il y a 3 bronches secondaires dans le poumon droit et deux dans le poumon gauche, correspondant respectivement aux 3 lobes du poumon droit (supérieur, moyen et inférieur) et aux 2 lobes du poumon gauche (supérieur et inférieur). Les lobes sont séparés entre eux par des cloisons interlobaires qui sont une extension de la plèvre, et qui sont eux-mêmes divisés en plusieurs segments. Les bronches secondaires se ramifient ensuite pour donner naissance à des bronches de plus en plus petites consistant en bronchioles dépourvues de cartilage pénétrant dans des lobules. Ces bronchioles se terminent en alvéoles pulmonaires où ont lieu les échanges gazeux entre l'air respiré et le sang (**Figure 1**). [10,11].

Les poumons sont situés dans la cage thoracique de chaque côté du médiastin qui contient le cœur, de gros vaisseaux sanguins, la trachée, et l'œsophage. Les poumons sont entourés par la plèvre, une membrane élastique qui permet aux poumons de changer de volume lors de la respiration. Leur fonction est d'assurer les échanges gazeux. Grâce à la contraction active et automatique du diaphragme, les poumons permettent à l'oxygène contenu dans l'air inspiré de passer dans le sang pour le distribuer ensuite à toutes les cellules de l'organisme. Au cours de l'expiration, ils permettent d'éliminer le gaz carbonique excrété par les tissus et organes dans la circulation sanguine. [10,11].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

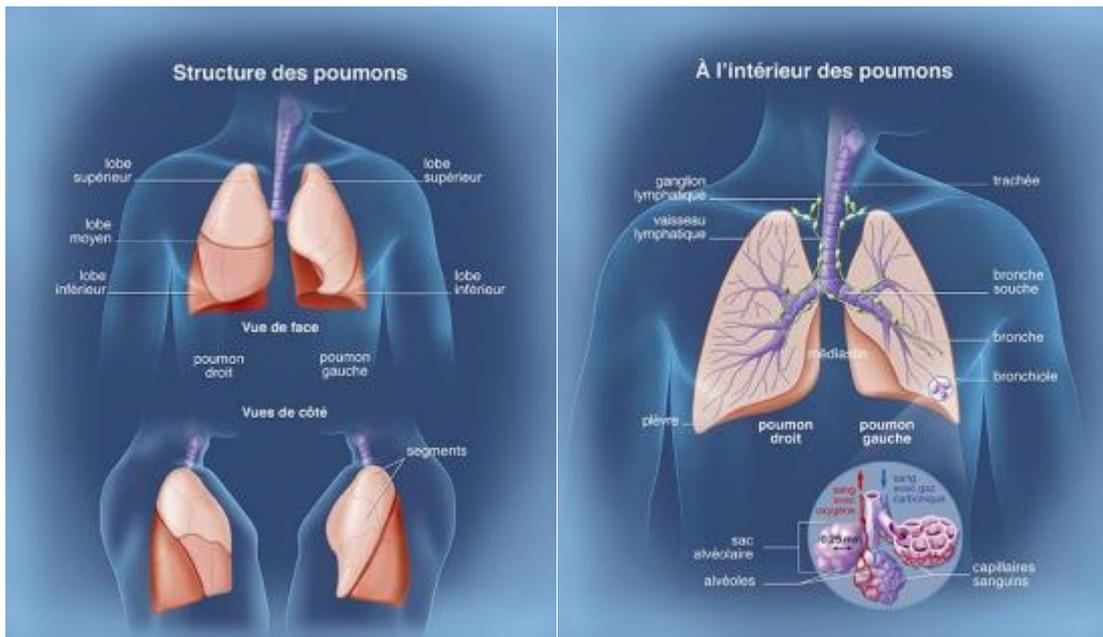


Figure 1: Anatomie de l'arbre broncho-pulmonaire

## 2. Anatomopathologie – types histologiques

Le poumon est ainsi constitué de l'arbre bronchique et d'un parenchyme pulmonaire. L'arbre bronchique est recouvert d'un épithélium respiratoire constitué de cellules épithéliales ciliées sécrétant le mucus bronchique, et de cellules épithéliales neuroendocrines (Figure 2). Le parenchyme est constitué des bronchioles terminales, bronchioles respiratoires et des alvéoles. Les parois des alvéoles sont constituées de pneumocytes de type 1 et de type 2 [12]. (Figure3).

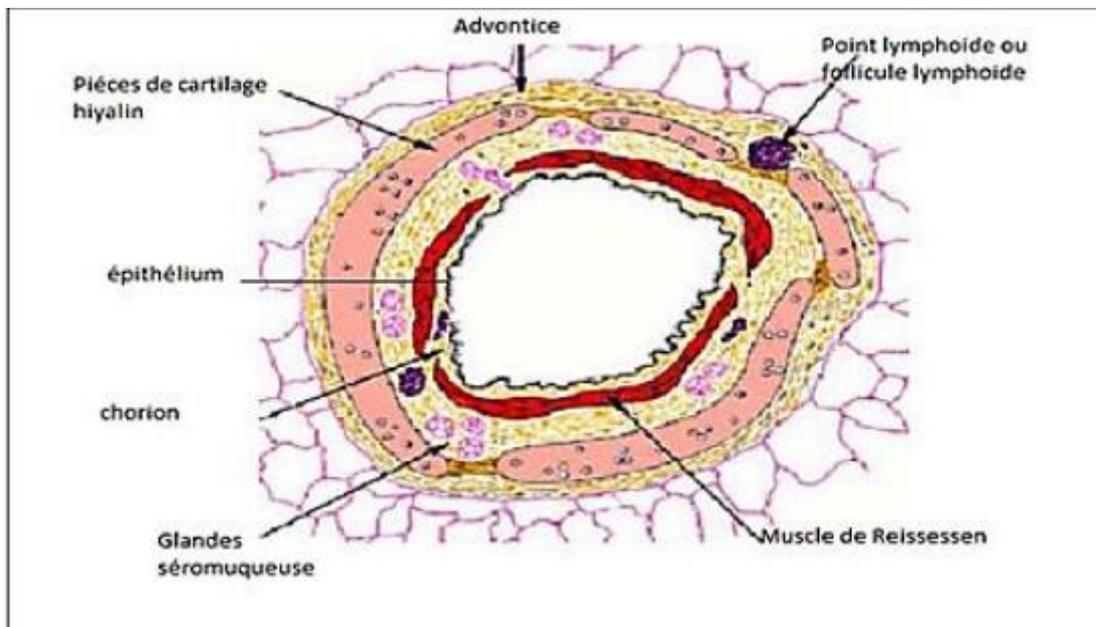


Figure 2: Structure histologique d'une bronche et d'une bronchiole

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

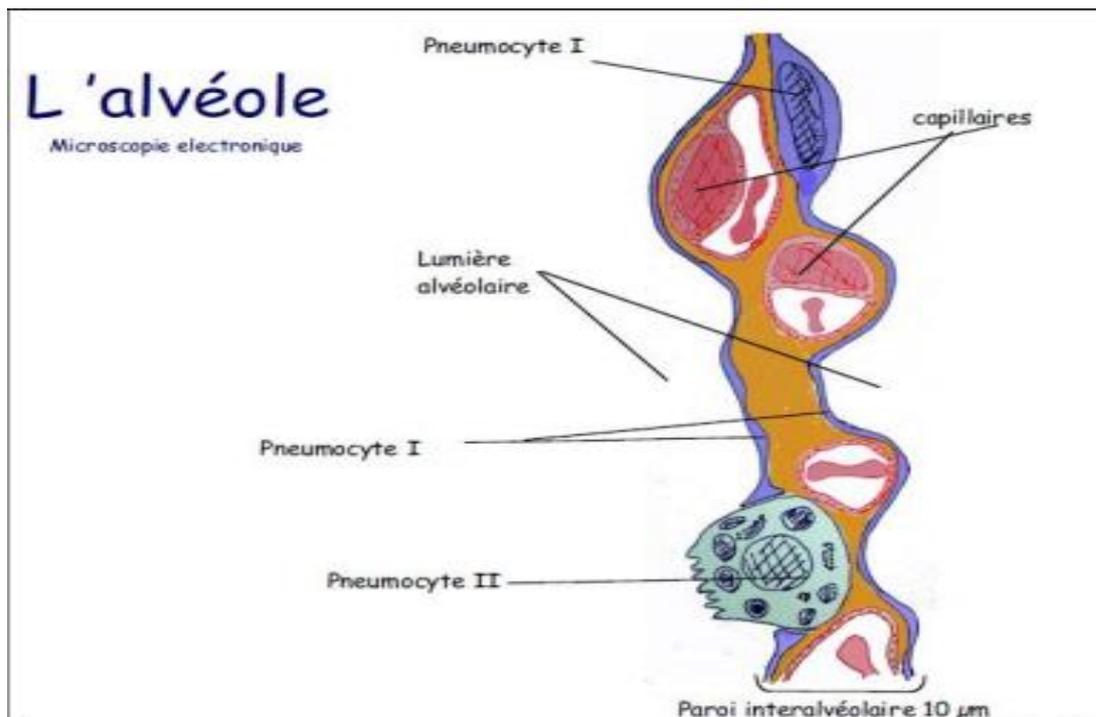


Figure 3: Paroi alvéolaire

La grande majorité des cancers primitifs de la trachée, des bronches et du poumon sont des carcinomes développés à partir des cellules épithéliales qui recouvrent la paroi des bronches donc au dépend de l'épithélium respiratoire bronchique.

Il existe deux grandes familles de cancers bronchiques : les cancers bronchiques non à petites cellules (CNPC) et les cancers bronchiques à petites cellules (CPC) dont la présentation radio-clinique, l'évolution et la prise en charge thérapeutique sont différentes.

En effet, contrairement aux CNPC, les CPC ne relèvent pas d'un traitement chirurgical, d'où l'importance de les distinguer dès le diagnostic [12,13].

La majorité des tumeurs du poumon sont des CNPC qui représentent près de 85% des cancers broncho-pulmonaires.

Les types histologiques les plus fréquents des CNPC sont :

- L'adénocarcinome bronchique qui correspond à une tumeur épithéliale avec une différenciation glandulaire. Cette différenciation peut être identifiée morphologiquement par la présence d'une muco-sécrétion et/ou de glandes. Ce type histologique prend souvent naissance en périphérie des lobes pulmonaires, suivi d'une prolifération de cellules carcinomateuses le long des alvéoles sans invasion stromale, vasculaire, pleurale, ni métastases ganglionnaires, il a été identifié plusieurs sous types de l'adénocarcinome en fonction de la différenciation glandulaire et du caractère sécrétant.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

- Le carcinome épidermoïde se développe dans les grosses bronches situées dans la partie centrale du poumon. Il s'agit d'une tumeur maligne épithéliale avec différenciation malpighienne. Sa localisation est souvent proximale, péri- ou endo-bronchique. La différenciation épidermoïde se traduit morphologiquement par des ponts intercellulaires et des foyers de kératinisation ;
- Le carcinome à grandes cellules a un aspect indifférencié avec de grandes cellules atypiques. Aucune muco-sécrétion ou différenciation épidermoïde n'est identifiée. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion. Il peut siéger dans toutes les parties du poumon. Il s'agit d'une tumeur très invasive, notamment pour les structures adjacentes.

Le CPC correspond à un carcinome neuroendocrine (les cellules expriment des marqueurs nerveux et produisent des hormones) peu différencié. Les cellules sont petites et ont des noyaux volumineux. Il est habituellement proximal (voies aériennes proximales et médiastin). Ce type histologique est souvent accompagné d'un syndrome paranéoplasique. Il se caractérise par une très grande évolutivité locale et métastatique.[11, 12,13 ].

La classification moléculaire du cancer bronchopulmonaire peut être complexe mais peut être simplifiée en utilisant une analogie avec un camembert pour représenter les différents sous-types moléculaires du cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC), qui est la forme la plus courante de cancer bronchopulmonaire. Voici une façon de le représenter :

- **Adénocarcinome pulmonaire :**

**Mutations EGFR :** Cette part du camembert représente les mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), qui sont fréquentes dans les adénocarcinomes pulmonaires.

**Réarrangements ALK, ROS1, RET :** Une autre partie importante représente les réarrangements chromosomiques impliquant les gènes ALK, ROS1 ou RET, qui sont également des cibles thérapeutiques importantes.

- **Carcinome épidermoïde :**

Cette partie du camembert représente les carcinomes épidermoïdes du poumon, qui sont souvent associés à des mutations dans des gènes comme TP53.

- **Carcinome à petites cellules :**

Bien que moins fréquent que le CPNPC, le carcinome à petites cellules du poumon peut être représenté par une petite partie du camembert, souvent associée à des mutations génétiques spécifiques qui le distinguent des autres types de cancer bronchopulmonaire.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Chaque segment du camembert représente un sous-type moléculaire distinct du cancer bronchopulmonaire, caractérisé par des mutations génétiques spécifiques ou des réarrangements chromosomiques. Cette classification moléculaire est cruciale car elle guide le traitement en identifiant les thérapies ciblées qui peuvent être plus efficaces pour chaque sous-type particulier, permettant ainsi une approche plus personnalisée et précise de la gestion du cancer bronchopulmonaire.

La classification histologique des cancers du poumon selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) est une référence importante pour caractériser les différents types de cancers pulmonaires. Voici un tableau résumant la classification histologique mise à jour en 2024.

Type histologique	Caractéristiques principales
Carcinome épidermoïde (squameux)	<ul style="list-style-type: none"><li>-Origine dans les cellules épithéliales des bronches</li><li>-Souvent associé au tabagisme</li><li>-Présence de kératinisation et de perles cornées sous microscope</li></ul>
Adénocarcinome	<ul style="list-style-type: none"><li>- Origine dans les cellules glandulaires de la muqueuse bronchique</li><li>-Associé à des mutations génétiques telles que les mutations EGFR ou les réarrangements ALK, ROS1, RET</li></ul>
Carcinome à petites cellules	<ul style="list-style-type: none"><li>-Type de cancer pulmonaire agressif, à croissance rapide</li><li>-Comprend les sous-types à petites cellules et à grandes cellules à petites cellules (variantes histologiques)</li></ul>
Carcinome à grandes cellules	<ul style="list-style-type: none"><li>-Comprend les carcinomes pulmonaires qui ne sont pas des carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes ou à petites cellules</li><li>-Moins fréquent, caractérisé par des cellules de grande taille</li></ul>
Carcinome neuroendocrine	<ul style="list-style-type: none"><li>- Groupe de tumeurs neuroendocrines qui peuvent inclure des carcinomes à petites cellules, des carcinomes à grandes cellules neuroendocrines, etc.</li></ul>

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Autres types (sarcome, lymphome, etc.)	- Comprend d'autres types de cancers du poumon moins fréquents comme les sarcomes, les lymphomes, etc.
--	--

Tableau 1: Classification histologique des cancers du poumon OMS EMC 2024

Cette classification histologique est essentielle car elle guide non seulement le diagnostic mais aussi le traitement des cancers du poumon, en influençant les décisions thérapeutiques et en permettant une meilleure prédiction du pronostic.

## II. EPIDEMIOLOGIE

### 1. Épidémiologie descriptive

#### 1.1 Incidence et mortalité par cancer broncho-pulmonaire dans le monde

En 2020, plus de 2,2 millions de nouveaux cas de cancer du poumon ont été enregistrés dans le monde, dont 1,4 million chez l'homme et près de 0,8 million chez la femme, situant ainsi le cancer du poumon comme le cancer le plus fréquent dans les deux sexes. Il existe des fortes disparités géographiques comme l'illustre la **Figure 4 [14]**. Les taux d'incidence standardisés sur l'âge (population mondiale) s'établissent autour de 30 pour 100 000 personnes-années chez les hommes et de 15 pour 100 000 chez les femmes. Avec 1,8 million de décès par an, le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer dans le monde.

Le fardeau du cancer du poumon diffère selon le sexe. Chez l'homme, c'est de loin la principale cause de mortalité par cancer avec plus de 1,2 million de décès par cancer du poumon en 2020. Tandis que chez les femmes, après le cancer du sein, il s'agit du cancer qui entraîne le plus grand nombre de décès chez elles, avec plus de 0,6 million de décès en 2020. Les disparités géographiques des cas de décès par cancer du poumon sont à l'image de l'incidence (**voir Figure 4**)[14]. En raison de l'augmentation du tabagisme chez les femmes au cours des dernières décennies, les taux d'incidence du CBP chez les femmes ont augmenté régulièrement et convergent avec les taux d'incidence chez les hommes [14]. En France, l'augmentation de la prévalence du tabagisme chez les femmes de 20 % en 1975 à plus de 30

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

% en 2014 [17], s'est traduite par une forte augmentation de l'incidence du cancer du poumon (+ 5 % par an en 2010-2018), tandis que les taux d'incidence chez les hommes étaient relativement stables sur la même période (- 0,3 % par an en 2010-2018) [16]. Aux États-Unis, où l'épidémie de tabagisme chez les femmes a commencé plus tôt qu'en France, les schémas de taux d'incidence historiquement plus élevés de cancer du poumon chez les hommes que chez les femmes se sont inversés chez la jeune génération née depuis le milieu des années 1960 [18]. La différence entre les sexes persistait dans l'incidence globale du cancer du poumon. Chez les hommes, l'incidence du CBP a diminué de façon plus rapide et continue, avec des CPA de - 1,3 entre 2001 et 2007 et de 2,7 entre 2007 et 2019.

L'incidence du CBP chez les femmes a augmenté (CPA de 0,8) entre 2001 et 2006 et a diminué (CPA de - 1,2) entre 2006 et 2019. Bien que les hommes aient eu des taux d'incidence plus élevés de CBP que les femmes pendant toute la période d'étude, le rapport entre les taux de femmes et d'hommes et la proportion de patientes ont augmenté entre 2001 et 2019 (Figure 5) [19].

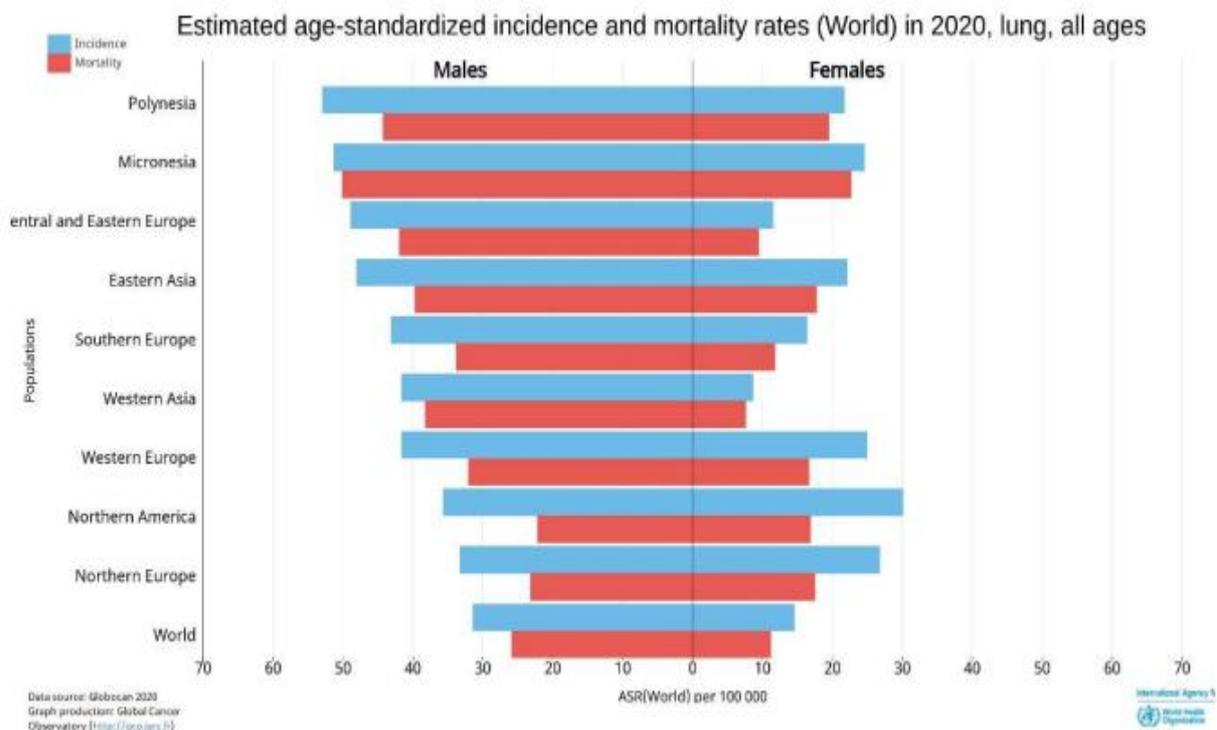


Figure 4: Taux d'incidence et de mortalité du cancer du poumon par sexe standardisés sur l'âge (population mondiale) par région

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

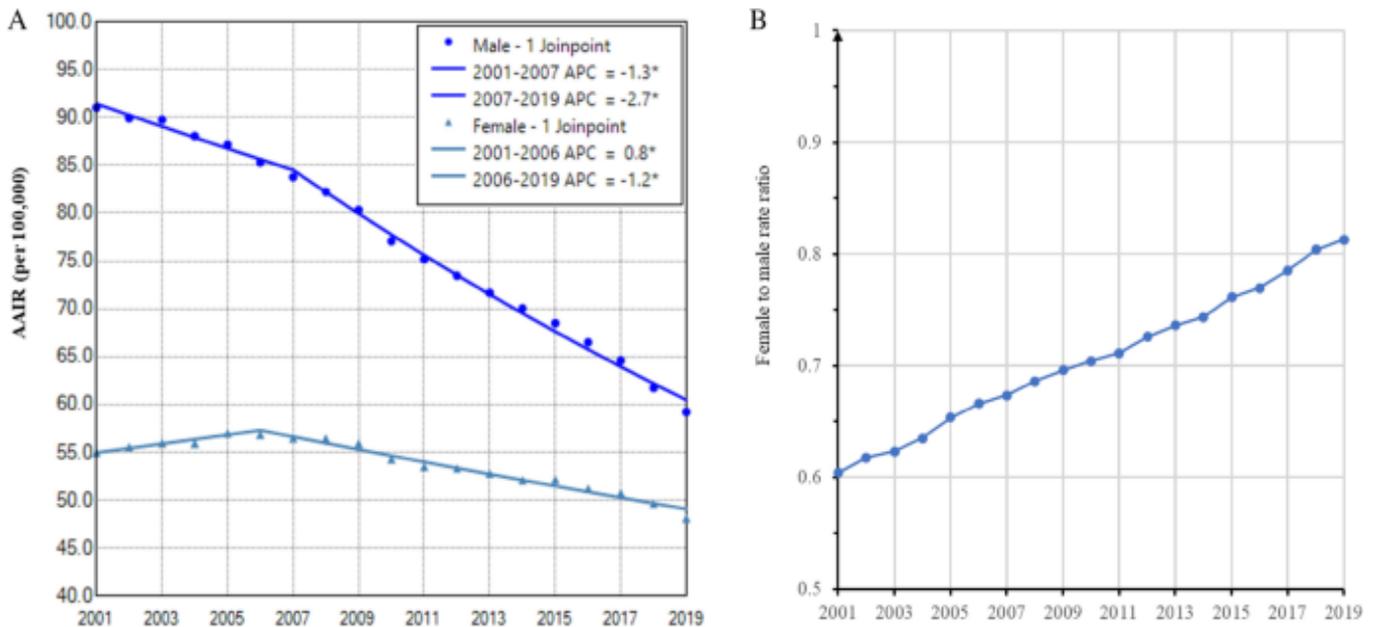


Figure 5:Évolution temporelle de l'incidence du cancer du poumon selon le sexe entre 2001 et 2019

(A). Évolution de l'AAIR selon le sexe. (B). Rapports entre les taux de cancer du poumon chez les femmes et les hommes. \*Indique un changement significatif dans l'APC

### 1.2 Incidence et mortalité par cancer broncho-pulmonaire au Maroc

En 2020, les statistiques de GLOBOCAN pour le Maroc concernant le cancer du poumon indiquaient les chiffres suivants :

- Nouveaux cas estimés : Environ 4 500 nouveaux cas de cancer du poumon ont été estimés au Maroc en 2020.
- Mortalité estimée : Environ 3 800 décès ont été estimés dus au cancer du poumon au Maroc en 2020.

Ces chiffres montrent l'impact significatif du cancer du poumon sur la population marocaine et soulignent l'importance des efforts de prévention, de dépistage précoce et de traitement dans la gestion de cette maladie grave. Les facteurs de risque principaux incluent le tabagisme, l'exposition à des substances toxiques et la pollution atmosphérique, qui sont des domaines clés à adresser pour réduire l'incidence et la mortalité liées au cancer du poumon.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Sur le Registre des cancers de la région grand Casablanca, un total de 3124 nouveaux cas de cancer pulmonaire a été enregistré représentant 12,4 % du total des cas incidents. Une prédominance du sexe masculin a été notée, constituant ainsi 26 % environ de tous les cancers de l'homme versus 2,9 % de tous les cancers de la femme. Son incidence brute était de 25,3 pour 100000 chez l'homme et de 3,9 pour 100000 chez la femme.

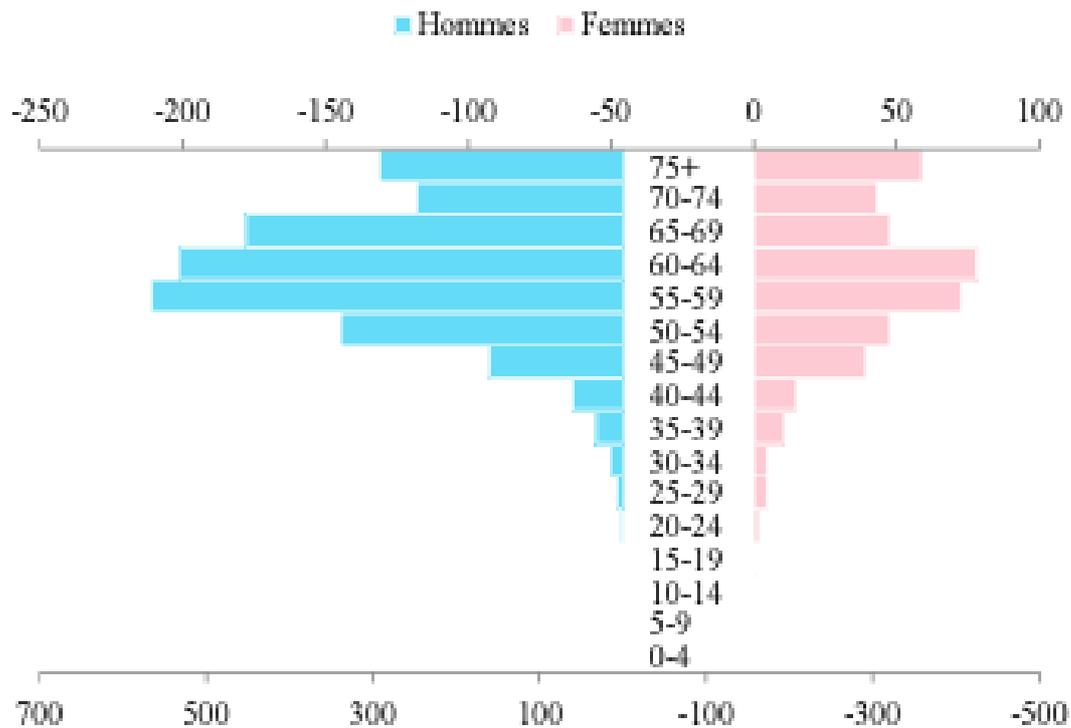


Figure 6: Répartition du nombre de cas des cancers du poumon en fonction des classes d'âge et du sexe pour la période 2013-2017

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

### Distribution et incidence du cancer du poumon par tranches d'âge et par sexe (Rabat, 2006-2008) ( توزيع ومعدل الإصابة بسرطان الرئة حسب الفئة العمرية والجنس ( الرباط، 2006-2008 )

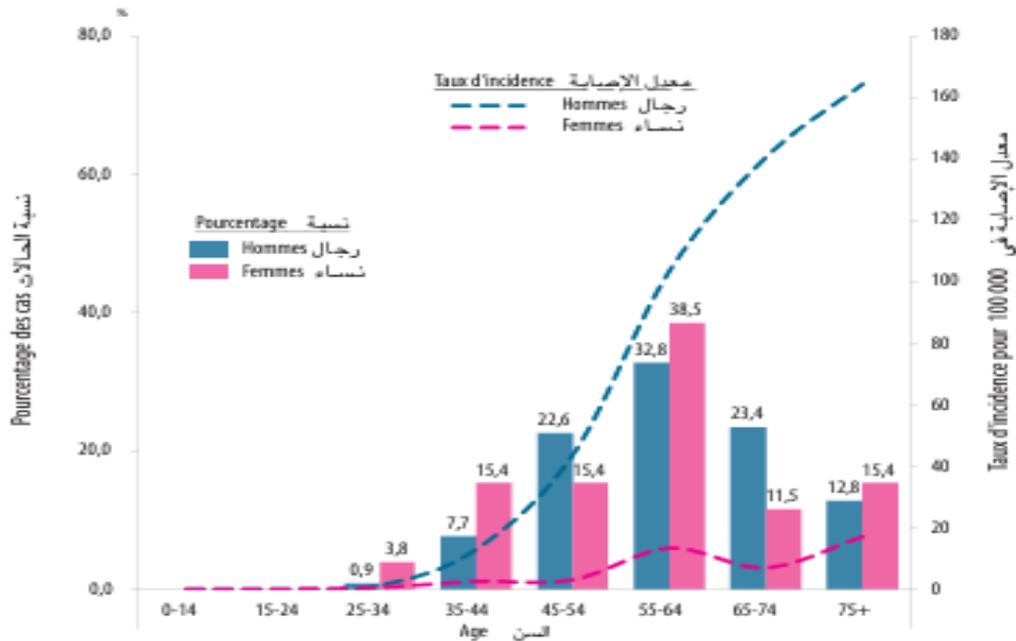


Figure 7: Distribution et incidence du cancer du poumon par tranche d'âge et par sexe (Rabat 2006-2008)

Au niveau du CHU HASSAN II de Fès, une étude rétrospective descriptive analytique, de tous les cas de cancers confirmés histologiquement au sein du service d'anatomie pathologique sur une période de 6 ans s'étalant du 1er Janvier 2004 au 31 Décembre 2010.

Durant la période d'étude, 5532 cas de cancers ont été confirmés, dont 52,56% de sexe masculin et 47,44% de sexe féminin. Le cancer broncho-pulmonaire représentait le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme, suivi des cancers colorectaux et du cancer de la prostate.

### 1.3 Incidence par type histologique

L'évolution des taux d'incidence du cancer du poumon dans son ensemble traduit des situations différentes selon le type histologique (**Figure 8**). Chez les hommes, la stabilité apparente des taux d'incidence résulte d'une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes (+3,9% par an), et d'une diminution de l'incidence des carcinomes épidermoïdes et des cancers à petites cellules (-2,9 % et -0,9 % par an respectivement).

Chez les femmes, le taux d'incidence de chacun des trois principaux types histologiques a augmenté, notamment pour les adénocarcinomes dont l'incidence a augmenté de +7,7 %

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

par an entre 1990 et 2018 [16].

Aux États-Unis l'adénocarcinome présentait le taux d'incidence le plus élevé chez les hommes et les femmes (**Figure 9**). L'incidence des petites cellules a montré une tendance au déclin continu chez les hommes et les femmes, avec un taux plus rapide chez les hommes entre 2001 et 2019. L'incidence de l'adénocarcinome chez les hommes et les femmes a augmenté entre 2001 et 2015, avec un taux plus rapide chez les femmes, puis a diminué au cours de la période 2015-2019. L'incidence des cellules squameuses chez les mâles a diminué de 2001 à 2005, s'est stabilisée entre 2005 et 2012 et a diminué entre 2012 et 2019. Le rapport entre le taux de cancer du poumon épidermoïde chez les femmes et chez les hommes était le plus faible [19].

L'adénocarcinome est le sous-type histologique le plus courant du CNPC. Les fumeuses sont plus susceptibles de développer un adénocarcinome, tandis que les fumeurs masculins sont plus susceptibles de développer un carcinome épidermoïde, probablement en raison des différences dans la teneur en goudron des cigarettes ainsi que dans le mode d'inhalation. Les taux de cancer du poumon à petites cellules sont similaires entre les hommes et les femmes (14,8 % chez les femmes et 13 % chez les hommes), mais des études cas-témoins ont rapporté que les fumeuses ont un OR plus élevé pour le développement de petites cellules. [20].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

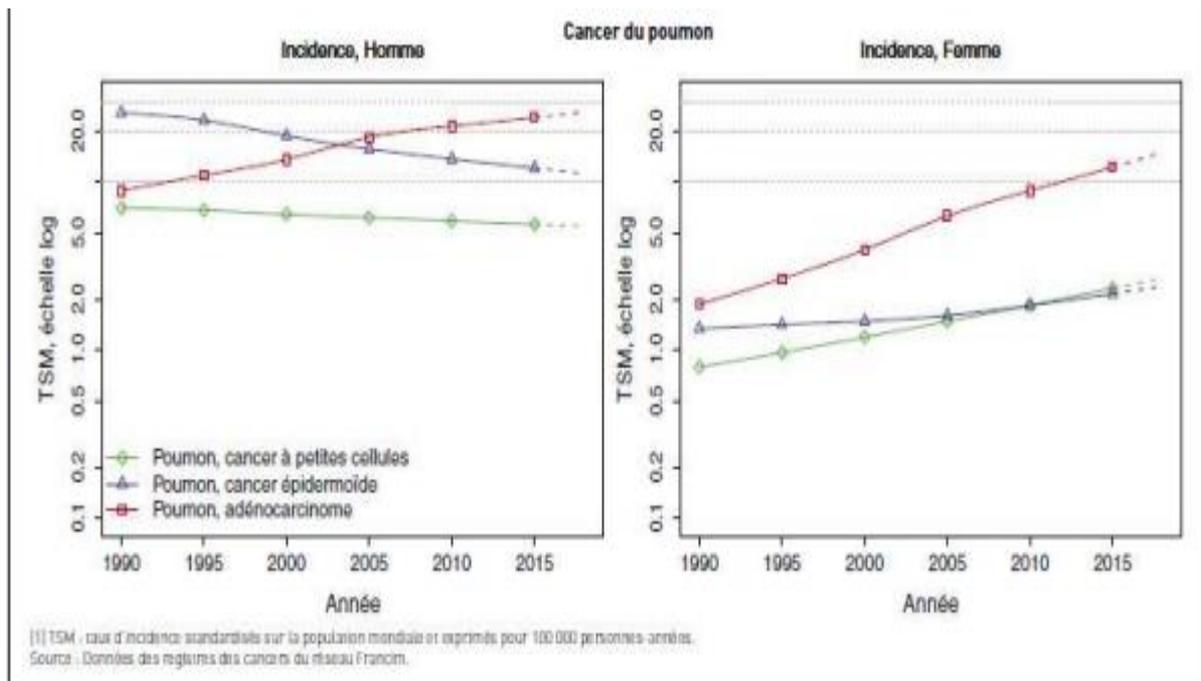


Figure 8:Évolution des taux d'incidence standardisés sur la population mondiale du cancer du poumon par type histologique, selon le sexe, entre 1990 et 2018 en France

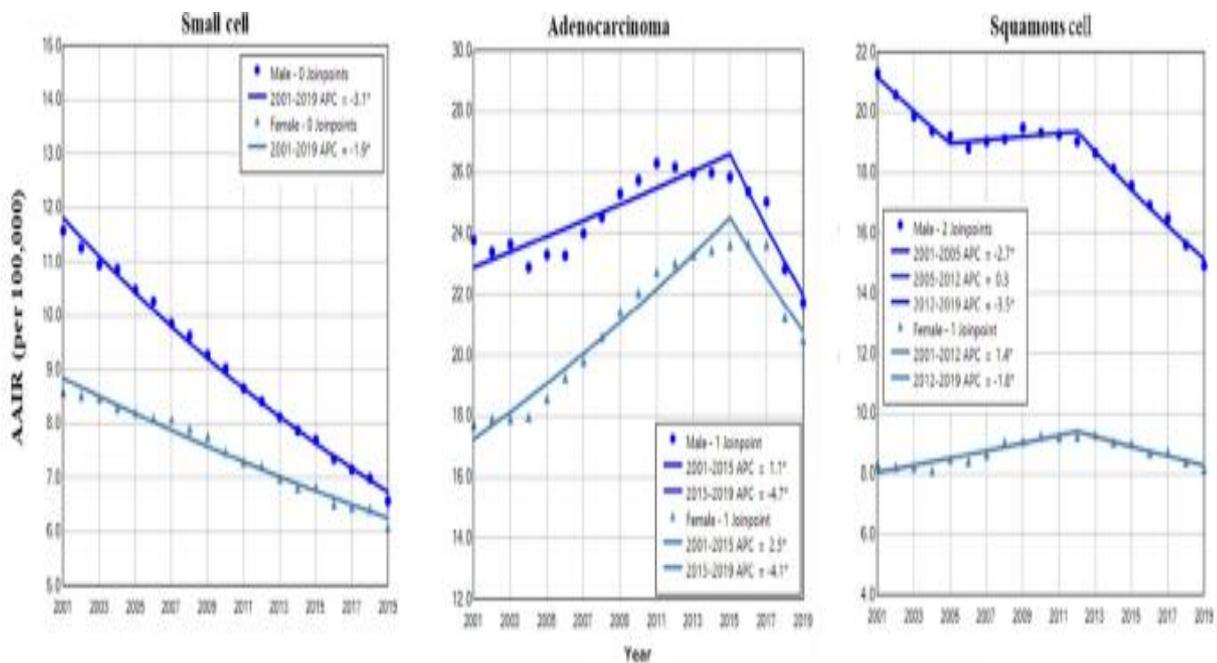


Figure 9:Variation temporelle de l'incidence ajustée en fonction de l'âge du cancer du poumon chez les hommes et les femmes selon le type histologique au cours de 2001-2019

Nous démontrons ici l'incidence et la mortalité dues au cancer du poumon en proportion de toutes les tumeurs malignes (**Figure 10**). Il s'agit d'un moyen approprié de montrer l'état épidémiologique actuel et peut s'avérer utile dans des analyses comparables. Ces diagrammes circulaires montrent la place prédominante du cancer du poumon parmi toutes les tumeurs

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

malignes. Il semble diminuer par rapport à 2011, où son incidence chez les femmes était de 14 % et sa mortalité de 26 % de tous les cancers [24].

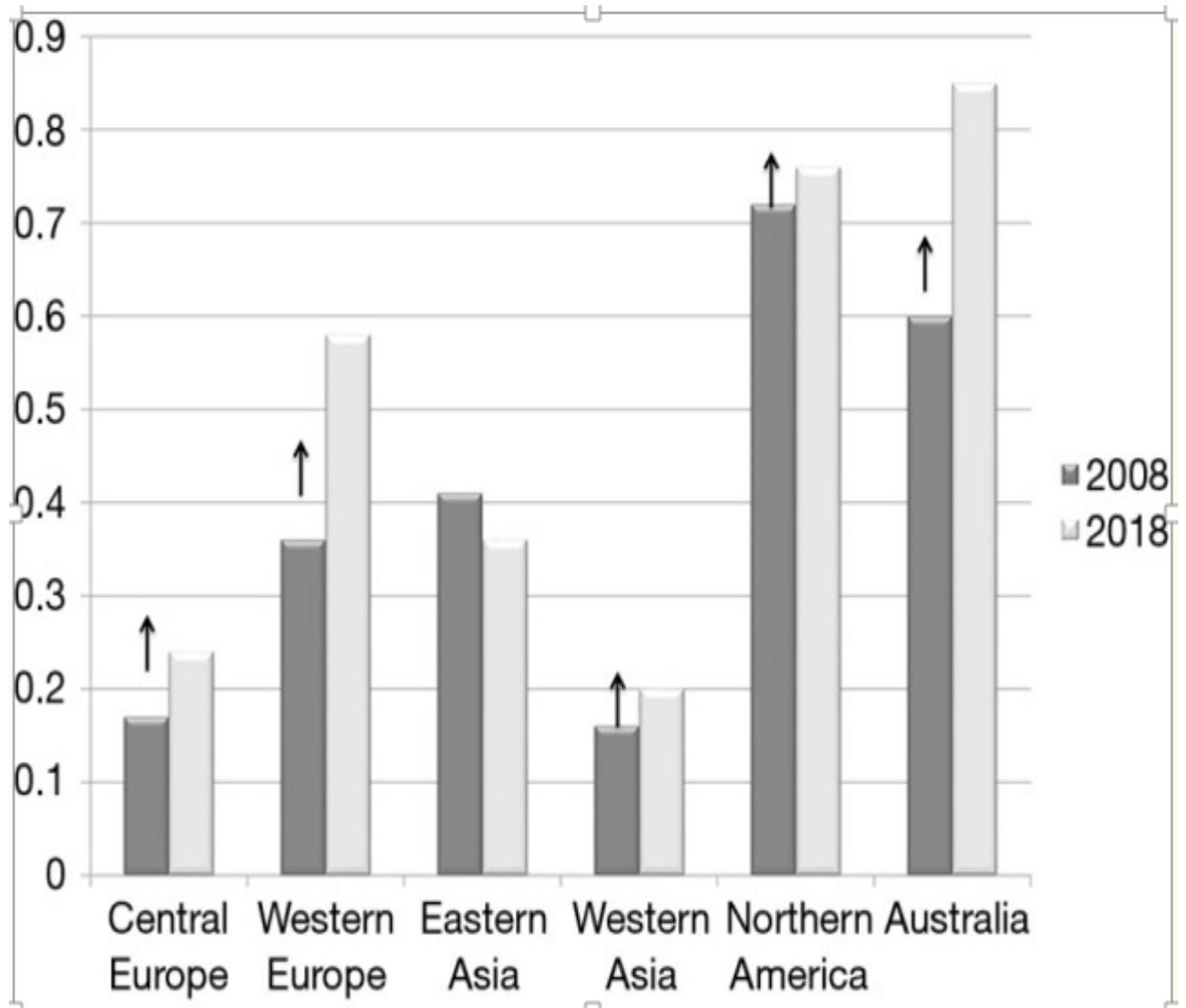


Figure 10: Le ratio femmes/hommes du taux d'incidence standardisé selon l'âge en 2018 par rapport à 2008 dans les différentes parties du monde. Les flèches montrent une tendance croissante de ce rapport

### III. FACTEURS DE RISQUE

#### 1. Facteur de risque commun

##### 1.1 Tabagisme

###### 1.1.1 Tabagisme actif

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Le facteur de risque le plus important de développer un cancer du poumon est le tabagisme. Le fait que 85 % des décès par cancer du poumon dans le monde puissent être attribués au tabagisme [25, 26] met en évidence le caractère évitable de la plupart des diagnostics de cancer du poumon et renforce le fait que le tabagisme est le facteur de risque modifiable le plus influent du cancer du poumon [27].

Historiquement, le cancer du poumon a été considéré comme une maladie essentiellement masculine. Les différences dans les habitudes de tabagisme selon le sexe ont contribué à l'évolution démographique du cancer du poumon [28]. Dans les années 1960, la consommation de cigarettes chez les hommes a commencé à diminuer, et l'incidence du carcinome épidermoïde a donc diminué. Les changements dans les systèmes de filtration des cigarettes, survenus principalement à la fin des années 1960 et dans les années 1970, ont permis aux particules plus petites de se déplacer plus distalement dans les poumons, contribuant ainsi à la tendance à la hausse des adénocarcinomes [29,30]. En effet, l'adénocarcinome a dépassé le carcinome épidermoïde en tant que cancer du poumon le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes vers 1994. En revanche, les femmes ont commencé à fumer dans des proportions plus élevées des décennies après les hommes, le taux de tabagisme a commencé à diminuer après celui des hommes et l'arrêt du tabac continue de se faire à un rythme plus lent chez les femmes [28]. L'adénocarcinome représente désormais plus de 50 % des cas de cancer du poumon chez les femmes, contre environ 30 % il y a 50 ans [31].

Il a également été suggéré que la proportion croissante d'adénocarcinomes chez les patients atteints d'un cancer du poumon pourrait être due à des changements dans les habitudes de consommation du tabac (utilisation croissante de cigarettes à filtre, de tabac blond) et dans la composition de cigarettes (consommation de cigarettes dites 'light' ou légères, allégées en goudron et en nicotine). Les études ont montré que ces cigarettes sont aussi nocives, voire plus nocives, que les cigarettes classiques. Pour satisfaire le besoin de nicotine, les fumeurs ont tendance à fumer plus de cigarettes 'light', mais aussi à augmenter le nombre et l'intensité des bouffées. Ils inhalent plus profondément la fumée exposant ainsi les alvéoles pulmonaires et les petites bronches à de fortes quantités de petites particules et de composés cancérigènes présents dans la fumée. Ces comportements sont propices au développement d'adénocarcinomes qui ont une localisation plus périphérique que les autres cancers du poumon [32,33].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Certains auteurs ont également suggéré que, pour une même consommation de tabac, les femmes fumeuses avaient un risque de cancer du poumon plus élevé que les hommes fumeurs [34,35,36,37,38].

Dans la métaanalyse de Khuder, le risque de cancer du poumon augmentait en effet plus rapidement chez les femmes que chez les hommes avec l'intensité et la durée de tabagisme, suggérant une susceptibilité accrue des femmes aux effets du tabagisme. Des spécificités de l'appareil respiratoire féminin, telles que la taille réduite des poumons et certaines caractéristiques immunologiques et hormonales au niveau des voies respiratoires, ont été évoquées pour tenter d'expliquer une plus grande prédisposition au cancer du poumon chez les femmes fumeuses que chez les hommes fumeurs [39]. A l'inverse, d'autres études [40,41,42,43] et des méta-analyses plus récentes n'ont pas montré que les femmes et les hommes avaient un risque de cancer du poumon différent à consommation égale de tabac [44] ou à l'inverse que les effets du tabac sur le risque de cancer du poumon était plus marqué chez les hommes que chez les femmes [45]. Ces incohérences entre études pourraient être expliquées par des modes de consommation différents portant sur le type de tabac fumé, les habitudes d'inhalation, d'utilisation de filtres, ou de type de cigarettes consommées. Ainsi, dans certaines populations, les femmes commenceraient à fumer plus tard, seraient davantage utilisatrices de filtres, consommatrices de tabac blond et de cigarettes légères, inhaleraient moins profondément et en moins grande quantité que les hommes [46,47], cela entraîne des risques de cancer du poumon différents pour une même mesure de consommation de tabac dans les études. Il n'en reste pas moins que ces différences hommes-femmes dans la susceptibilité au tabagisme nécessitent d'être explorées de façon plus approfondie.

Les données ne sont pas d'accord sur le facteur pronostique le plus important dans le développement du cancer du poumon : le statut tabagique ou l'intensité du tabagisme. Certaines études affirment que le tabagisme l'emporte sur l'intensité, car des années de paquet plus élevées chez les hommes que chez les femmes n'affectent pas les taux de mortalité entre les deux sexes [48]. À l'inverse, lorsque la quantité de tabac était mesurée en tant que variable continue dans une autre étude, les fumeuses présentaient un risque de cancer du poumon progressivement plus élevé à mesure que le nombre de paquets-années d'utilisation, le nombre de cigarettes quotidiennes et la durée d'utilisation augmentaient par rapport aux hommes [49].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Dans le passé, les études reconnaissaient généralement que les femmes étaient plus sensibles à la fumée de cigarette [30,50,51]. Parmi les personnes diagnostiquées avec une BPCO ou un cancer du poumon, des études montrent que les femmes consomment généralement 20 à 25 % de tabac en moins [52]. De même, avec des antécédents de tabagisme équivalents, les femmes sont plus susceptibles de développer à la fois un adénocarcinome et un carcinome épidermoïde que les hommes [53]. À l'inverse, une méta-analyse publiée en 2014 portant sur plus de 400 000 individus issus de 47 études a révélé un risque relatif de 1,61 [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,37 à 1,89] de développer un cancer du poumon chez les fumeurs masculins et féminins [54]. Ainsi, le débat demeure quant au sexe le plus sensible aux effets négatifs du tabagisme.

### 1.1.2 Tabagisme passif

Le tabagisme passif correspond au fait d'inhalé, de manière involontaire, la fumée dégagée par un ou plusieurs fumeurs. Dans la littérature, ce facteur de risque a été largement exploré et est reconnu comme étant un cancérogène pulmonaire avéré [55].

L'exposition au tabac passif à la maison ou sur le lieu de travail a montré une relation dose-dépendante avec le risque de cancer du poumon chez les non-fumeurs dans une cinquantaine d'études cas-témoins, de cohorte et méta-analyses [56].

De nombreux constituants de la fumée secondaire de tabac sont génotoxiques et cancérogènes (benzène, cadmium, 2-aminonaphtalène, nickel, chrome, arsenic et 4-aminobiphényle, formaldéhyde, 1,3-butadiène, benzo[a]pyrène). Certains agents cancérigènes présents dans la fumée secondaire sont inhalés dans des concentrations plus élevées que chez le fumeur en raison des filtres utilisés chez le fumeur. L'exposition au benzo(a)pyrène, par exemple, est trois à quatre fois plus élevée dans la fumée secondaire [55].

L'exposition de femmes non fumeuses à la fumée de leur conjoint fumeur pourrait expliquer partiellement la proportion élevée de femmes non-fumeuses chez les cas de cancer du poumon féminins par rapport aux hommes [56]. Dans une méta-analyse de 55 études, le risque relatif de cancer du poumon pour les femmes non-fumeuses exposées à la fumée de tabac de leur conjoint était de 1,27 (IC95% 1.17-1.37) [57]. Chez les non-fumeuses, des relations dose-réponse ont été observées entre le risque d'adénocarcinome et l'intensité et la quantité totale du tabagisme du conjoint [58].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

### 1.1.3 Tabac et types histologiques

Tous les types histologiques de cancer du poumon sont associés au tabagisme, mais à des degrés divers. L'association est plus forte avec le carcinome épidermoïde et le carcinome à petites cellules qu'avec le cancer à grandes cellules et avec l'adénocarcinome. Dans une méta-analyse de 28 études épidémiologiques [36], le méta-OR (odds ratio) de cancer du poumon pour une consommation de plus de 30 cigarettes par jour variait de 4,10 (IC 95% 3,16- 5,31) pour l'adénocarcinome à 18,3 (IC 95% 9,26-36,4) pour le cancer à petites cellules. Le méta-OR pour la plus longue durée de tabagisme (40 ans et plus) variait de 3,80 (IC 2,35- 6,16) pour l'adénocarcinome à 38,6 (IC 11,9-125) pour le cancer à petites cellules.

### 1.2 Expositions environnementales

La pollution de l'air extérieur et les particules fines PM10 et PM2.5 contenues dans la pollution de l'air ont été classées comme cancérogènes pour l'homme [59], notamment sur la base d'associations observées avec le cancer du poumon [60,61].

Le radon est un gaz produit naturellement par la désintégration de l'uranium dans le sol, qui a des propriétés mutagènes. L'exposition résidentielle au radon est le deuxième plus grand facteur de risque de cancer du poumon dans le monde occidental pouvant représenter jusqu'à 30 % des cas de cancer du poumon chez les non-fumeurs. L'exposition au radon a un effet synergique sur le risque de cancer du poumon avec le tabagisme [62].

### 1.3 Expositions professionnelles

Bien que l'augmentation de la consommation de tabac chez les femmes ait entraîné une nette augmentation de l'incidence du cancer du poumon féminin, une proportion importante de non-fumeuses est toujours observée chez les patientes. Ces différences entre les deux sexes suggèrent l'existence de facteurs de risque spécifiques ou plus fréquents chez la femme que chez l'homme qui pourraient être de nature hormonale, comportementale ou environnementale, et justifient des recherches approfondies [34,46].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Les expositions professionnelles aux agents reconnus comme cancérogènes (amiante, arsenic, béryllium, bischlorométhyl-ether, cadmium, chrome hexavalent, fumées diesel, fonderies, nickel, travaux de peinture, industrie du caoutchouc, silice cristalline) [63].

Parmi ces expositions, l'amiante serait responsable d'environ 7% des cas de cancer du poumon. Les fibres d'amiante sont également connues pour piéger les particules de tabac, ce qui explique l'effet synergique de l'amiante et du tabagisme sur le cancer du poumon [64].

L'exposition à la fumée secondaire, plus fréquente chez les femmes, augmente le risque de cancer du poumon. Une étude observationnelle menée auprès de non-fumeurs atteints d'un cancer du poumon a révélé que 69 % des femmes ont été exposées à la fumée de tabac ambiante, contre seulement 17 % des hommes. Il est intéressant de noter que les hommes participant à cette étude ont déclaré avoir été exposés uniquement au travail, tandis que les femmes ont été exposées à la maison et au travail [65]. Les facteurs de risque connus tels que l'amiante et le radon ont été particulièrement peu étudiés chez les femmes, même si celles-ci passent plus de temps à la maison et sont par conséquent plus exposées à la pollution intérieure, notamment au radon et aux résidus de fumée de tabac qui persistent sur les surfaces intérieures, appelés fumée secondaire [30,66].

Ainsi, les expositions aux agents chimiques des esthéticiennes, des coiffeuses, des agents d'entretien, ou les expositions aux fumées de cuisine pourraient représenter des facteurs de risque de cancer du poumon insuffisamment explorés. Concernant les agents d'entretien, une étude française a trouvé un lien entre les métiers de l'entretien et le cancer du poumon [67]. Une méta-analyse a rapporté l'augmentation du risque de cancer du poumon associé au secteur de la coiffure, la population étant principalement composée de femmes [68].

### 1.4 Facteurs génétiques

Des différences génétiques clés ont été identifiées dans les cancers du poumon chez les hommes et les femmes. Les femmes ont plus fréquemment des cancers du poumon avec une mutation de moteur telle que l'EGFR, l'ALK ou le KRAS [69,70,71]. De plus, de nombreuses études ont démontré des différences dans les principales voies de réparation des dommages à l'ADN dans les cancers du poumon chez les hommes par rapport aux femmes.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Par exemple, les cancers du poumon chez les femmes présentent souvent des mutations dans p53 et des polymorphismes associés aux femmes dans le gène du cytochrome P450 qui affectent l'efficacité de la réparation des dommages à l'ADN [72]. Les fumeuses ont un niveau significativement plus élevé d'adduits d'ADN aromatiques/hydrophobes dans le tissu pulmonaire non tumoral et ont une expression plus élevée du *CYP1A1* dans le tissu pulmonaire par rapport à leurs homologues masculins [73]. Des niveaux plus élevés de *CYP1A1* chez les femmes entraînent un plus grand métabolisme des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) de la fumée de cigarette en intermédiaires cancérigènes [73]. Des niveaux plus élevés d'adduits d'ADN d'hydrocarbures aromatiques polycycliques ont également été trouvés chez les fumeuses par rapport aux fumeurs masculins, bien qu'il y ait des niveaux plus faibles de cancérogènes du tabac trouvés chez les femmes que chez les hommes [73]. La sensibilité accrue des fumeuses aux dommages à l'ADN pourrait être due, en partie, à la signalisation des œstrogènes et à leur rôle dans la prolifération cellulaire [74]. De plus, les hommes et les femmes métabolisent différemment la nicotine et les autres substances cancérigènes du tabac [75]. En général, les femmes ont une clairance de la nicotine plus efficace en raison d'une plus grande activité du *CYP2A6*, ce qui peut être attribuable à des niveaux d'œstrogènes plus élevés [76]. D'autres études se sont concentrées sur les différences entre les hommes et les femmes dans l'expression du récepteur peptidique libérant de la gastrine liée à l'X (*GRPR*), qui peut favoriser la prolifération cellulaire. Une étude a révélé que le *GRPR* était plus fortement exprimé chez les femmes que chez les non-fumeurs masculins, et que chez les fumeurs, il était plus faible chez les femmes que chez les hommes, ce qui suggère que les deux copies de *GRPR* des fumeuses pourraient contribuer à la susceptibilité au cancer du poumon [77,78]. Une méta-analyse détaillée des ensembles de données TCGA a conclu que l'adénocarcinome pulmonaire (ADK) et le carcinome épidermoïde pulmonaire (CE) présentent une grande disparité entre les sexes dans les signatures génétiques (expression, statut de méthylation et changements du nombre de copies) [79]. La disparité entre les sexes dans les mutations de l'ADK comprend un biais féminin pour les mutations dans *MED12*, *F8*, *DMD*, *FAM47A*, *ABCB5* et un biais masculin pour les mutations dans *RBM10*, *COL21A1*, *ZNF521*, *CNTN5*, *SMG1* et *STK11*. L'importance de ces résultats est inconnue car les produits de ces gènes ont une variété de fonctions, y compris, mais sans s'y limiter, la régulation de la transcription, la coagulation, la fonction musculaire, le transport membranaire.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Plusieurs disparités significatives d'amplification du nombre de copies somatiques ont été observées dans CE, notamment 17q11.2, 4q22.1 et un biais de délétion à 15q12 chez les femmes. Les mâles ont plusieurs amplifications, y compris 6q12, 8p11.23, 12p13.33, 17q25.1, 20q11.21, 20q11.21 et Xq28, et un biais de délétion à 18q23. L'analyse de l'enrichissement de l'ensemble des gènes (GSEA) dans l'ADK révèle que les ensembles de gènes annotés comme la réponse aux androgènes, les cibles E2F, le métabolisme des acides gras, le point de contrôle G2M, la glycolyse, les cibles Myc et la réponse protéique dépliée sont significativement enrichis chez les femmes par rapport aux hommes. CE observe des enrichissements similaires chez les femmes pour les cibles E2F, les cibles de point de contrôle G2M et les cibles Myc. L'état de méthylation des gènes dans CE et ADK montre un biais féminin et comprend des catégories annotées comme la réponse à l'interféron alpha, la signalisation TGF $\beta$  et TNF $\alpha$  et l'apoptose. [80].

### 1.5 Antécédents de maladie chronique

Les facteurs de risque probables de la pathogenèse du cancer du poumon peuvent également inclure des infections. Les deux infections les plus courantes étudiées sont le virus du papillome humain (HPV) et les infections mycobactériennes (tuberculose et mycobactérie non tuberculeuse) [81,83]. Ces infections, plus fréquentes sur le sous-continent asiatique, sont des facteurs de risque potentiellement modifiables. Une étude menée à Taïwan a démontré que parmi les non-fumeurs, les femmes étaient plus susceptibles d'avoir un cancer du poumon positif au HPV que les hommes, et plus susceptibles d'avoir un adénocarcinome que les femmes qui n'étaient pas séropositives au HPV [84]. Il existe trois autres études de cas publiées évaluant spécifiquement l'impact de l'infection par le HPV 16/18 sur le cancer du poumon chez les femmes qui n'ont jamais fumé, qui ont toutes démontré que les femmes ayant des antécédents de HPV ont des risques accrus de développer un cancer du poumon [85].

La tuberculose (TB) a également été proposée comme facteur de risque indépendant pour le développement du cancer du poumon. Les patients ayant des antécédents de tuberculose avaient un risque relatif 1,7 fois plus élevé de développer un cancer du poumon par rapport aux patients sans antécédents de tuberculose dans une méta-analyse, bien qu'il ne soit pas clair que ce risque soit plus élevé chez les femmes [86].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Cette relation a également été démontrée chez les mycobactéries non tuberculeuses, dont la prévalence a été démontrée chez les patients diagnostiqués avec un cancer du poumon, en particulier chez les femmes [87]. Il n'y a pas de grandes études prospectives qui ont reproduit ces résultats, mais le risque de cicatrisation chronique des poumons par une maladie granulomateuse sous-jacente peut être un facteur de risque important et potentiellement modifiable pour le cancer du poumon, en particulier dans les pays en développement [82].

Les maladies pulmonaires tel que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont à l'origine d'inflammation du tissu pulmonaire, et peuvent favoriser le développement de tumeurs pulmonaires. Plusieurs études ont montré une association positive entre la BPCO, l'emphysème, la bronchite chronique et le cancer du poumon, que ce soit chez les fumeurs ou les non-fumeurs [88,89].

Les résultats des études épidémiologiques sur le rôle de l'asthme dans la survenue du cancer du poumon sont contradictoires : association inverse dans certaines études [89] et association positive dans d'autres [90].

Les femmes sont deux fois plus susceptibles que les hommes de développer un cancer du poumon avec une diminution comparable du volume expiratoire forcé en une seconde (VEMS), même après ajustement en fonction des antécédents de tabagisme [91]. La quantification mathématique de l'effet de la fumée de cigarette sur le parenchyme pulmonaire à l'aide d'un nouvel indice tabagisme-emphysème, déterminé par le pourcentage de volume de la zone de faible atténuation sur une tomodensitométrie tridimensionnelle divisé par le nombre d'années de tabagisme, a démontré un plus grand volume de changement emphysémateux dans poumons masculins en général. Néanmoins, il a été constaté que les femmes avaient un pourcentage de volume de zone de faible atténuation plus élevé par cigarette fumée [92].

### **1.6 Autres facteurs de risque**

Une alimentation pauvre en fruits et légumes, poissons, et certaines vitamines pourrait favoriser le cancer du poumon [93,94]. L'exposition aux fumées émises par l'huile lors de la cuisson pourrait augmenter le risque [95]. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [96,97] et les papillomavirus humains (HPV) [98] pourraient jouer un rôle, mais aucun effet propre de ces virus sur le cancer du poumon n'a été identifié.

### **2. Facteurs de risque du cancer du poumon spécifiques à la femme**

De nombreux doutes subsistent quant à une catégorie de patients atteints d'un cancer du poumon : les femmes n'ayant jamais fumé. L'étiquette « jamais fumeur » fait référence à une personne ayant fumé moins de 100 cigarettes au cours de sa vie [8]. Il est alarmant de constater que les décès dus au cancer du poumon chez les non-fumeurs se classeraient au septième rang des causes de décès par cancer dans le monde [8,27]. Les femmes qui n'ont jamais fumé sont plus susceptibles de développer un cancer du poumon que leurs homologues masculins [1,28,50], ce qui est vrai pour toutes les ethnies [100]. Le taux de diagnostic de cancer du poumon chez les femmes qui n'ont jamais fumé est compris entre 14,4 et 20,8 pour 100 000 années-personnes, contre 4,8 à 13,7 pour 100 000 années-personnes pour les hommes [66].

Au sein de ce groupe démographique, l'effet des expositions hormonales a été considéré comme un contributeur probable [26,101]. Parmi les facteurs de reproduction examinés, notamment la parité, l'âge à la première naissance, l'âge à la ménopause et l'utilisation d'hormones exogènes, seule l'ovariectomie bilatérale augmentait de manière significative le risque de cancer du poumon chez les n'ayant jamais fumés [risque relatif (HR), 1,47 ; IC à 95 % : 1,00–2,16] dans une étude observationnelle portant sur près de 162 000 femmes aux États-Unis [102]. Dans une étude qui a suivi de près plus de 71 000 femmes chinoises n'ayant jamais fumé, un âge plus avancé à la ménopause, une période de reproduction plus longue, une parité accrue et des antécédents d'utilisation de dispositifs intra-utérins ont considérablement réduit le risque de cancer du poumon [101]. Dans l'ensemble, cependant, les données concernant le risque de cancer du poumon secondaire à l'exposition aux œstrogènes endogènes sont incohérentes. De plus, le rôle de l'exposition aux œstrogènes endogènes et exogènes est une question secondaire qui nécessite une enquête plus approfondie [99]. Une méta-analyse des stéroïdes sexuels et du risque de cancer du poumon chez les femmes a révélé que l'effet sommatif de niveaux plus élevés d'exposition aux hormones endogènes et exogènes réduisait le risque de cancer du poumon chez les femmes de 10 %. Ce résultat était cohérent dans l'analyse des sous-groupes de femmes asiatiques (OR, 0,90 ; IC à 95 % : 0,84 à 0,99) et occidentales (OR, 0,90 ; IC à 95 % : 0,84 à 0,96), bien que pour des causes sous-jacentes distinctes d'exposition [103].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Cependant, il existe des preuves suggérant que l'exposition aux œstrogènes via un traitement hormonal substitutif pourrait en fait augmenter le risque de cancer du poumon chez les femmes [28,99,104,105].

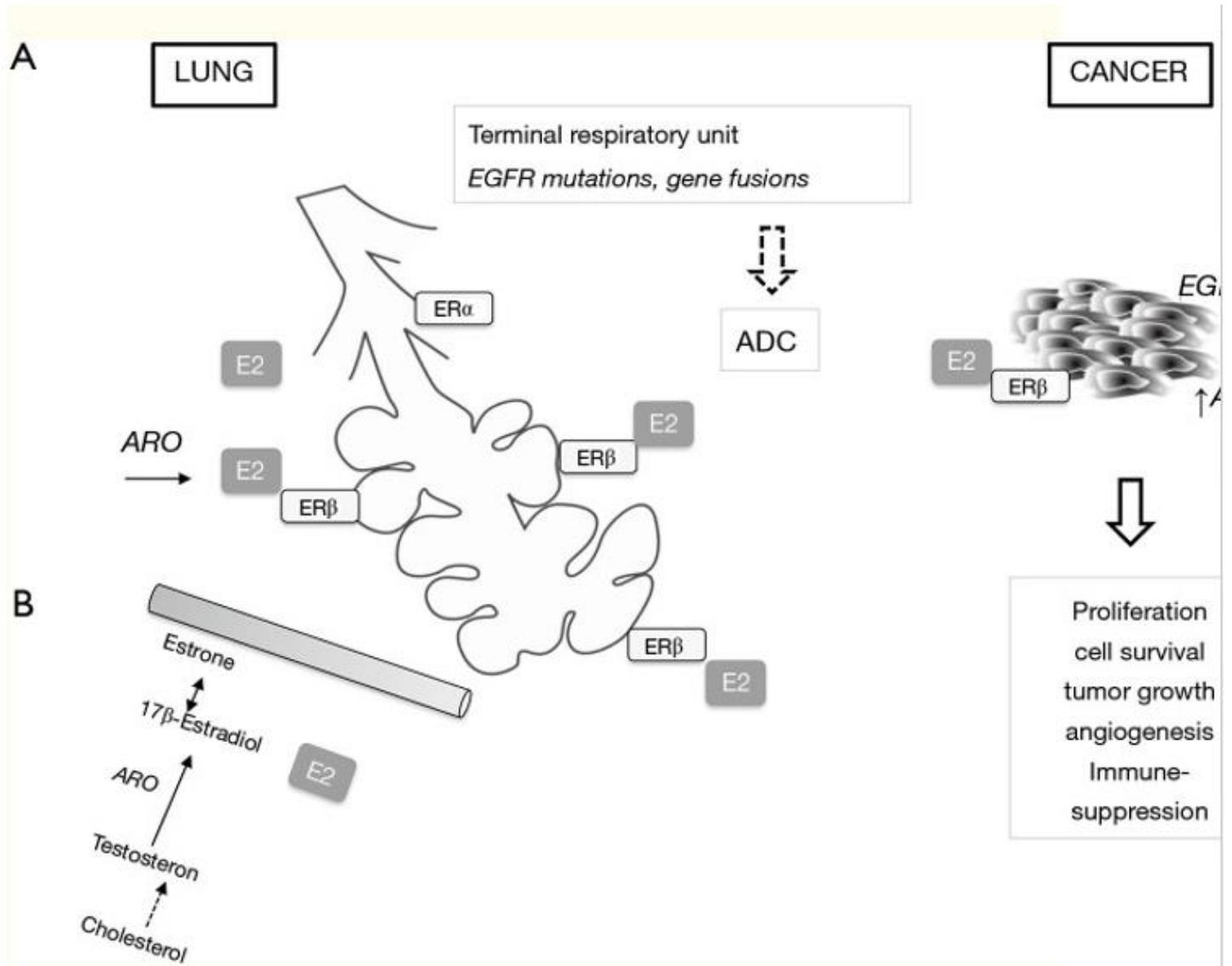


Figure 11: Œstrogène dans l'adénocarcinome du poumon. La source d'œstrogène dans l'environnement pulmonaire provient de la circulation (B) ou est produite localement (A) le niveau élevé d'E2 (17-B-estradiol) et la surexpression des récepteurs de l'enzyme E2-ERα ainsi que l'aromatase (ARO) sont impliqués dans la carcinogénèse des voies respiratoires terminales et dans la progression tumorale. il existe une association entre la positivité du facteur de transcription thyroïdien (TTF-1) et l'axe des œstrogènes.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

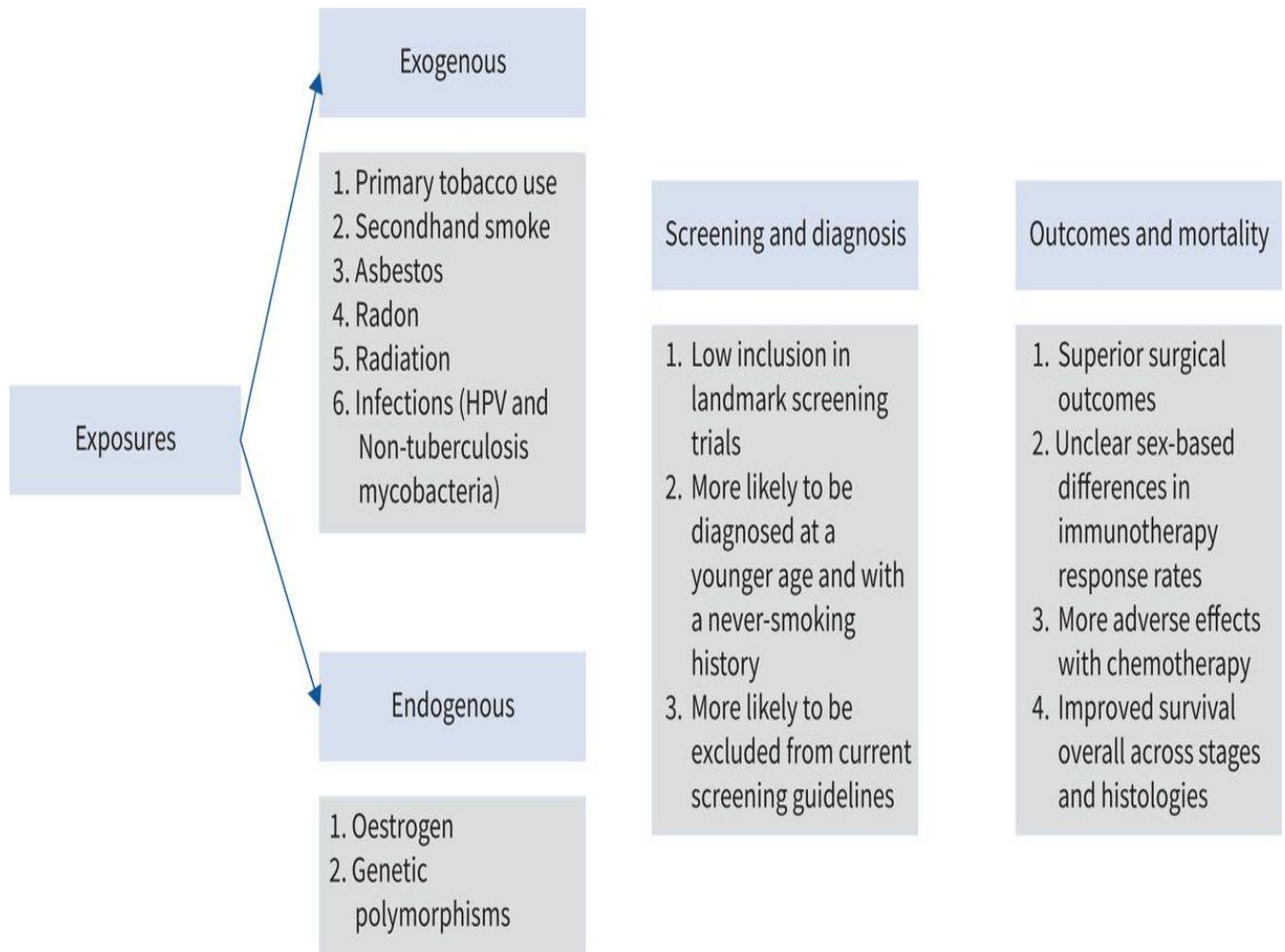


Figure 12: Résumé des facteurs de risques exogènes et endogènes uniques, des considérations de dépistage et des différents résultats auxquelles les femmes atteintes d'un cancer du poumon sont confrontées par rapport aux hommes

## IV . Carcinogénèse et réponse immunitaire qui en résulte

### 1. Tabagisme, stéroïdes sexuels et carcinogénèse

Il a été démontré que le tabagisme affecte le système immunitaire en réduisant les neutrophiles, les cellules présentatrices d'antigène et l'activité globale des lymphocytes T [106]. Dans l'ensemble, les études animales indiquent généralement que lorsqu'elles sont exposées à la fumée de cigarette et à ses métabolites, les femmes développent une réponse inflammatoire robuste conduisant à une augmentation du stress oxydatif dans l'environnement, rendant finalement les cellules plus sensibles aux mutations génétiques et aux tumeurs malignes [91]. De plus, les fumeuses ont des niveaux plus élevés d'adduits à l'ADN dans les cellules mononucléées du sang périphérique que les hommes [52] et une capacité de réparation de l'ADN inférieure de 10 à 15 % [30,91].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Par rapport aux fumeurs de sexe masculin, les fumeuses ont une expression accrue de l'enzyme du cytochrome P450 (CYP) dans leurs poumons [91]. La fumée de tabac elle-même induit l'expression du CYP1B1, qui métabolise ensuite les œstrogènes et les procancérogènes jusqu'à leur état toxique [107]. Les N-nitrosamines et les hydrocarbures aromatiques polycycliques, deux substances nocives liées au tabac, sont principalement catalysées par le CYP pour devenir cancérigènes [91]. Par exemple, une N-nitrosamine connue sous le nom de nitrosamine cétone dérivée de la nicotine (NNK) est normalement décomposée par réduction du carbonyle ; pourtant, sans réduction du carbonyle, la NNK est hydroxylée par le CYP et forme des adduits à l'ADN. Une étude portant sur les effets inhibiteurs des hormones sexuelles sur ce processus a montré que la progestérone et son analogue synthétique étaient les inhibiteurs les plus puissants de la métabolisation sûre du NNK [105].

Diverses études ont tenté d'utiliser les stéroïdes sexuels, notamment les récepteurs alpha et bêta des œstrogènes, comme biomarqueur ou de déterminer leur valeur pronostique dans le cancer du poumon [26,30,108,110]. Afin d'influencer l'expression des gènes, les œstrogènes peuvent se lier à leur récepteur et fonctionner comme un facteur de transcription ou se déplacer à travers la membrane cellulaire pour induire des événements plus immédiats tels que la régulation des canaux ioniques, l'activation de la protéine kinase ou la formation de seconds messagers [26,111]. Le récepteur bêta des œstrogènes, que l'on trouve de manière plus diffuse dans tout le corps, est fortement exprimé dans les cellules épithéliales bronchiques et les pneumocytes et contribue au maintien de la matrice extracellulaire du poumon [26]. KRT16, un gène essentiel dans la signalisation des récepteurs aux œstrogènes, s'est avéré significativement surexprimé dans le tissu tumoral de femmes non-fumeurs atteintes d'un adénocarcinome du poumon par rapport à celui des hommes, et la probabilité de décès chez les femmes présentant une expression élevée de KRT16 était presque deux fois supérieure à celle des hommes. Compte tenu de ces résultats, la signalisation du blocage des œstrogènes peut constituer une option efficace pour une thérapie ciblée chez les patients non-fumeurs [112].

Une étude de cas prospective sur l'expression des récepteurs hormonaux a démontré que le sexe féminin était associé à une expression plus faible des récepteurs alpha des œstrogènes cytoplasmiques et des récepteurs nucléaires des œstrogènes bêta que le sexe masculin après ajustement en fonction de l'âge, de la race et du tabagisme. De plus, les anciens fumeurs présentaient également une expression bêta du récepteur bêta des œstrogènes

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

cytoplasmiques plus faible. Les auteurs ont conclu que leurs résultats soutenaient l'hypothèse des œstrogènes », c'est-à-dire que les œstrogènes jouent un rôle dans la carcinogenèse pulmonaire [50]. Cependant, des inquiétudes ont été soulevées quant à l'application de ces résultats, étant donné que l'étude n'a pas pris en compte l'obésité dans son analyse, connue pour moduler les œstrogènes et éventuellement les récepteurs des œstrogènes [113].

Les études avec des modèles murins présentent également des données contradictoires. L'exposition à l'estradiol a entraîné des tumeurs pulmonaires deux fois plus grandes, ainsi qu'une augmentation de l'angiogenèse et de la lymphangiogenèse, chez les souris femelles immunocompétentes par rapport aux souris mâles. Ce paradigme a persisté chez les souris ovariectomisées, qui présentaient le moins de développement tumoral, tandis que les souris ovariectomisées traitées avec une supplémentation en estradiol présentaient une croissance tumorale modérée. En revanche, la castration des souris mâles n'a pas affecté la taille de la tumeur, pas plus que la castration suivie d'une supplémentation en estradiol [114]. À l'inverse, une autre étude a montré que lorsque la signalisation des œstrogènes était inhibée via le tamoxifène chez la souris femelle, le développement du cancer du poumon mutant KRAS était augmenté [115]. Les stéroïdes sexuels semblent jouer un rôle dans la relation entre la fumée de tabac et la carcinogenèse, contribuant ainsi aux différences fondées sur le sexe dans le développement du cancer du poumon, bien que cette relation reste à décrire clairement.

## 2. Réponse immunitaire

Il est bien connu que les femmes ont un système immunitaire plus robuste, ce qui se traduit par une incidence plus élevée de maladies auto-immunes et une prévalence plus faible d'infection ou de cancer par rapport aux hommes. De nombreux gènes participant à la régulation de la réponse immunitaire sont situés sur le chromosome X. Les femmes ont une fonction améliorée de l'immunité innée et adaptative, y compris une capacité phagocytaire plus élevée des neutrophiles et des macrophages, une plus grande réponse en anticorps avec des taux basaux d'immunoglobulines et un nombre élevé de lymphocytes B, et une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 +, ainsi que la prolifération et l'activation des lymphocytes T. De plus, les œstrogènes modifient le milieu des cytokines inflammatoires produites par les macrophages et les neutrophiles, ce qui peut réduire globalement le risque de cancer observé chez les femmes [106].

### **3. Différences de réponse immunitaire dans l'adénocarcinome selon le sexe**

De nouvelles études révèlent des différences de base dans les réponses immunitaires des hommes et des femmes à l'adénocarcinome du poumon, qui peuvent contribuer aux disparités entre les sexes en termes de charge tumorale et d'évolution de la maladie. Les patientes atteintes d'adénocarcinome ont tendance à avoir une réponse immunitaire anticancéreuse plus robuste, en particulier une proportion plus élevée d'infiltrat immunitaire, que leurs homologues masculins, ce qui peut contribuer au pire pronostic observé chez les hommes. En fait, l'infiltration lymphocytaire avec des cellules CD3 + et CD8 + a été associée à des résultats supérieurs dans plusieurs tumeurs. Dans « Le paysage immunitaire du cancer », Thorsson et al décrivent un cadre pour examiner la « signature immunitaire » dans divers cancers, qui comprend six sous-types : cicatrisation des plaies, interféron (INF)-gamma dominant, inflammatoire, lymphocytaire épuisé, immunologiquement calme et facteur de croissance transformant (TGF)-bêta dominant. Dans l'adénocarcinome du poumon féminin, un INF-gamma, une infiltration lymphocytaire et un enrichissement en macrophages M1 ont été notés. L'évaluation de l'expression des gènes liés au système immunitaire a révélé la prédominance des voies de traitement et de présentation des antigènes. En revanche, les tumeurs masculines avaient tendance à s'enrichir en macrophages M2. Les personnes présentant des tumeurs TP53 de type sauvage et une expression élevée de ces gènes liés au système immunitaire ont démontré un bénéfice de survie statistiquement significatif par rapport au groupe TP53 de type sauvage, à faible expression et aux groupes TP53 mutants avec une expression à la fois élevée et faible de ces gènes, indépendamment de sexe, soulignant la signification clinique de ce travail [116,117].

## **V. Dépistage et diagnostic**

### **1. Les différences entre les sexes dans le cancer du poumon : une perspective clinique**

Dans le passé, les hommes recevaient un diagnostic disproportionné de cancer du poumon, bien que cet écart se soit réduit et inversé dans certaines populations au cours des dernières années [118,119,120].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Les diagnostics tardifs à des stades plus avancés de la maladie sont plus susceptibles de se produire chez les hommes [118]. Il en résulte un pronostic plus sombre chez les hommes atteints d'un cancer du poumon et une mortalité plus élevée que chez les femmes malgré les progrès réalisés dans le développement de thérapies et une baisse de la mortalité pour tous les cancers. Les différences entre les sexes dans la survie et la mortalité du cancer du poumon à un stade précoce sont réduites par le dépistage par tomographie à faible dose (TDMFD) [121,122]. Cependant, les critères d'admissibilité actuels au dépistage n'incluent pas le sexe ; Ceux-ci sont plutôt axés sur l'âge et les antécédents de tabagisme [123]. Le CBP est une maladie complexe et, en tant que tel, les facteurs à l'origine des différences observées entre les sexes sont susceptibles d'être multifactoriels, y compris une combinaison de multiples facteurs environnementaux et biologiques. Ces facteurs peuvent inclure les différences de comportement entre les sexes envers le système de santé et les expositions environnementales, le tabagisme, l'alimentation, les contributions hormonales sexuelles et les différences dans les réponses immunitaires. En tenant compte des contributions environnementales, de l'âge et des antécédents de tabagisme, les hommes restent plus sensibles au cancer du poumon, ce qui suggère que les caractéristiques biologiques fondamentales sous-jacentes à travers le sexe peuvent contribuer à la maladie [124]. Malgré la confirmation de cette différence entre les sexes, les facteurs biologiques de cette différence restent largement inconnus.

### 2. Dépistage

La seule méthode permettant d'obtenir un diagnostic précoce du cancer du poumon dans la population semble être un dépistage par tomographie à faible dose (TDMFD). L'objectif du dépistage du cancer du poumon est de détecter la tumeur à un stade précoce, lorsqu'un traitement radical est possible, que le taux de survie et une réduction de la mortalité peuvent être obtenus. De nombreux essais contrôlés randomisés ont évalué l'impact du dépistage du cancer du poumon par tomographie à faible dose (TDMFD) sur la mortalité. L'étude prospective la plus importante a été la NLST menée aux États-Unis auprès de 55 000 participants. Les femmes représentaient 40 % des personnes inscrites à l'essai montrant une réduction de 20 % de la mortalité par cancer du poumon dans le groupe TDMFD par rapport à la radiographie thoracique classique ou à l'absence d'intervention [125].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Les résultats du NLST ont conduit à la publication en 2013 de la recommandation de catégorie B du United States Preventative Services Task Force (USPSTF), selon laquelle tous les hommes et les femmes âgés de 55 à 80 ans ayant des antécédents de tabagisme d'au moins 30 paquets-années, subissent un dépistage annuel du cancer du poumon par tomodensitométrie à faible dose (TDMFD). Le deuxième plus grand essai qui a évalué l'impact de la TDMFD sur les résultats a été l'étude NELSON, qui a également recruté des patients ayant des antécédents de tabagisme importants et a été menée aux Pays-Bas et en Belgique. Les femmes ne représentaient que 16 % des personnes inscrites à l'essai et n'ont pas été incluses dans l'analyse des principaux résultats. Le Canada et l'Union européenne ont adopté des lignes directrices similaires fondées sur les données du NLST et du NELSON et sur leurs propres essais contrôlés randomisés de plus petite envergure qui reflètent efficacement l'étude NLST chez les patients à haut risque ayant des antécédents de tabagisme importants. Même en Asie, où il y a un pourcentage plus élevé de non-fumeurs qui développent un cancer du poumon, il existe quelques lignes directrices consensuelles d'experts qui reflètent en grande partie les recommandations issues du NLST et ne s'appliquent qu'aux patients ayant des antécédents de tabagisme importants. Il n'existe pas de lignes directrices consensuelles à l'échelle mondiale sur le dépistage du cancer du poumon, et il n'existe pas non plus de programmes parrainés au niveau national pour promouvoir le dépistage du cancer du poumon. Il convient de noter qu'aucune ligne directrice actuelle n'intègre d'autres facteurs de risque de cancer du poumon que les antécédents de tabagisme, et qu'il n'y a pas de différences entre les sexes dans les lignes directrices à ce jour. [126,127].

Entre 2010 et 2015, l'Institut national du cancer a rapporté que seulement 5,9 % de tous les patients éligibles selon les directives de l'USPSTF ont subi un TDMFD, bien qu'il existe de grandes variations selon les États. Les femmes étaient légèrement plus susceptibles de subir un dépistage que les hommes (6,3 *contre* 5,6 %), mais au contraire, les femmes admissibles au dépistage du cancer du poumon sont également moins susceptibles de discuter de la TDMFD avec leurs fournisseurs, bien qu'elles soient systématiquement plus susceptibles de conférer un bénéfice en matière de mortalité de ces modalités de dépistage. Dans l'essai allemand LUSI, qui a recruté 4052 participantes, les femmes qui ont subi un dépistage par TDMFD ont eu une réduction statistiquement significative de la mortalité (hazard ratio (HR) 0,31,  $p = 0,04$ ), alors que les hommes ne l'ont pas fait (HR 0,94,  $p = 0,81$ ). Un effet similaire a été démontré dans une analyse de sous-groupe de l'ELNL, où les femmes dépistées par TDM

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

présentaient un risque de mortalité lié au cancer du poumon plus faible (HR 0,73) par rapport aux hommes (HR 0,92,  $p = 0,08$ ). Dans l'essai NELSON, les femmes qui ont subi un dépistage par TDM à intervalles ont présenté une réduction non statistiquement significative de la mortalité liée au cancer du poumon à 10 ans (HR 0,67), alors qu'il n'y avait aucune différence dans la mortalité liée au cancer du poumon chez les hommes qui ont subi un dépistage régulier par TDM (HR 1,01), bien que l'essai n'ait pas été en mesure de détecter les différences de mortalité. Les caractéristiques radiographiques et l'opérabilité des nodules identifiés peuvent varier entre les hommes et les femmes. Dans une analyse rétrospective des données du NLST, les femmes atteintes de nodules de verre dépoli présentaient un risque plus élevé de développer un cancer du poumon que les hommes. Étant donné que les femmes sont plus susceptibles d'être diagnostiquées avec un adénocarcinome, qui se développe généralement lentement, il est possible qu'un intervalle de dépistage optimal chez les femmes soit plus fréquent qu'une fois par an, bien qu'il n'y ait actuellement pas suffisamment de preuves pour étayer cette hypothèse.

L'absence de lignes directrices et d'évaluations des risques pour les fumeurs légers ou les non-fumeurs prédispose les femmes atteintes d'un cancer du poumon, en particulier, à ne pas tenir compte des recommandations actuelles en matière de dépistage. Il a été démontré qu'entre 50 et 80 % des femmes diagnostiquées avec un cancer du poumon ne répondent pas aux critères de dépistage définis par l'USPSTF et d'autres agences nationales, une mesure cohérente dans le monde entier étant donné les taux élevés de fumeurs légers ou de personnes qui n'ont jamais fumé chez les femmes diagnostiquées avec un cancer du poumon. De plus, en moyenne, les femmes sont diagnostiquées à un âge plus jeune que les hommes, et l'incidence du cancer du poumon chez les patients plus jeunes, tous sexes confondus, est en hausse. Étant donné que les lignes directrices actuelles n'identifient pas de manière adéquate les groupes à haut risque particuliers, en particulier les femmes et les minorités sous-représentées, l'USPSTF a publié des lignes directrices modifiées en 2021, libéralisant l'historique de l'année de meute à 20 ans et la limite d'âge inférieure à 50 ans.

Alors que le pourcentage d'hommes et de femmes admissibles au dépistage augmentera avec l'élargissement des critères d'admissibilité, une proportion croissante de la population continuera d'être exclue des critères de dépistage compte tenu de l'évolution rapide et constante de la démographie et de l'épidémiologie du cancer du poumon dans le monde.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

En particulier, les jeunes femmes qui sont encore en âge de procréer courent un risque accru d'être exclues des directives de dépistage. Cependant, il est rassurant de constater que le développement d'un cancer du poumon pendant la grossesse est assez rare [128].

Les patients plus jeunes qui sont dépistés pour le cancer du poumon pourraient bénéficier d'années de vie supplémentaire avec une détection et une guérison plus précoce. Cependant, dans cette population en particulier, l'exposition cumulative aux rayonnements contribue également à un risque à vie de développer un cancer du poumon. Une étude a estimé que ce risque chez les femmes après trois TDMFD s'élève à environ 1,5 cas de cancer du poumon seul pour 1000 personnes exposées. En plus du risque d'exposition continue aux rayonnements, les avantages du dépistage du cancer du poumon doivent être mis en balance avec les risques de détection d'un faux positif, ce qui peut entraîner des interventions invasives inutiles, un stress psychologique et un fardeau financier accru pour le système [129].

Il existe une prévalence d'ADK chez les femmes. Ce type de cancer du poumon présente différentes formes avec différents degrés d'agressivité. Les premières formes d'ADK pourraient être détectées sous forme d'opacités en verre dépoli par tomodynamométrie à haute résolution (TDMHR). La présence d'une partie solide dans le verre dépoli indique une composante maligne et influence la classification et le pronostic. Les formes suivantes de l'opacité en verre dépoli avec partie solide sont présentées dans la 9ème classification du cancer du poumon : cT1mi (ADK mini-invasif) avec partie solide  $0 < 5$  mm ; cT1a avec partie solide 6–10 mm ; cT1b avec partie solide 11–20 mm ; et cT1c avec partie solide 21-30 mm. La détection de ces formes précoces de cancer est extrêmement importante, car elle donne la possibilité d'un traitement radical. Cela peut concerner majoritairement les femmes sans antécédents de tabagisme. L'évolution de ces formes de cancer du poumon est généralement asymptomatique avec une reconnaissance fortuite. Malheureusement, cet ADK précoce chez les femmes non fumeuses se situe hors des limites de dépistage [125].

# **MATERIELS ET METHODES**

### **1.Type d'étude**

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive et analytique. L'étude a été menée sur une période de quatre ans et demi, de mars 2019 à aout 2023 chez des patientes avec un cancer primitif bronchopulmonaire confirmé histologiquement dans le service de pneumologie au CHU Hassan II de Fès.

### **2. Population concernée**

#### **3.**

##### **3.1 Critères d'inclusion**

Au cours de la période considérée, notre étude a inclus l'ensemble des patientes admises au service chez qui le diagnostic d'un cancer primitif bronchopulmonaire a été retenu au cours des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), tous les types histologiques ont été inclus.

##### **3.2 Critères d'exclusion**

Nous avons exclu de notre étude tous les dossiers incomplets et les cancers broncho-pulmonaire diagnostiqués chez des femmes en dehors de la période d'étude ainsi que les métastases pulmonaires de cancer extra thoracique.

### **3.Recueil des données**

Les informations ont été collectées à partir du système d'information hospitalier HOSIX et à partir des fiches RCP.

##### **3.1 Fiche d'exploitation**

Les dossiers ont été analysés selon une fiche d'exploitation préalablement élaborée, remplie de façon rétrospective. Cette approche méthodologique permet une collecte de données structurée et standardisée, permettant une analyse rigoureuse et fiable des résultats obtenus.

##### **3.2 Analyse statistique**

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du Microsoft Office Excel. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives ont été exprimées en

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

moyenne et limite.

## **RESULTATS**

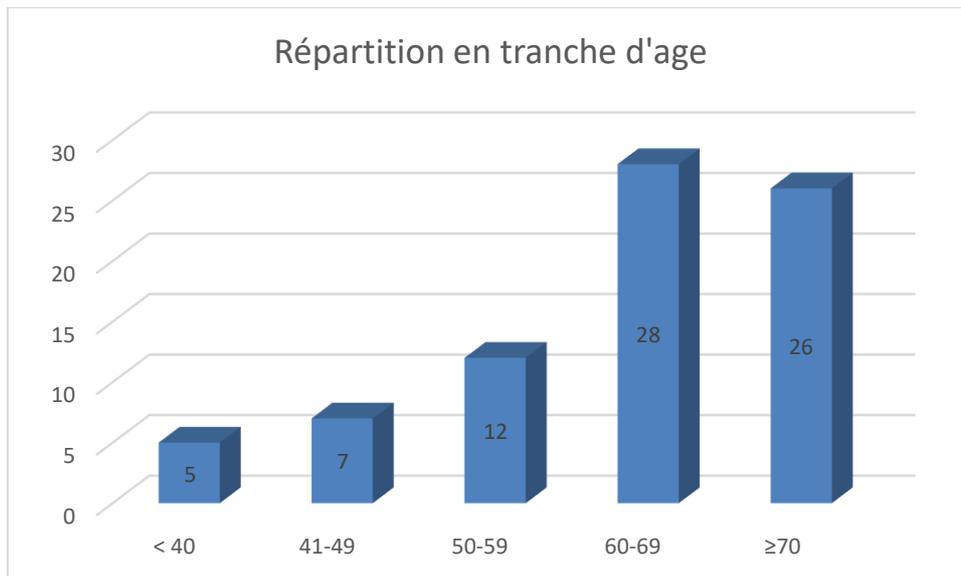
## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Notre étude a porté sur une série de 78 patientes. Nous avons effectué une analyse descriptive de données des patientes collectées rétrospectivement pour décrire les caractéristiques du CBP. Les principaux paramètres analysés sont : l'âge, les antécédents, les symptômes, les aspects radiologiques, le type histologique, le stade de la maladie et le traitement.

### I. Profil épidémiologique

L'âge médian était de 64 ans avec des extrêmes allant de 36 à 95 ans.

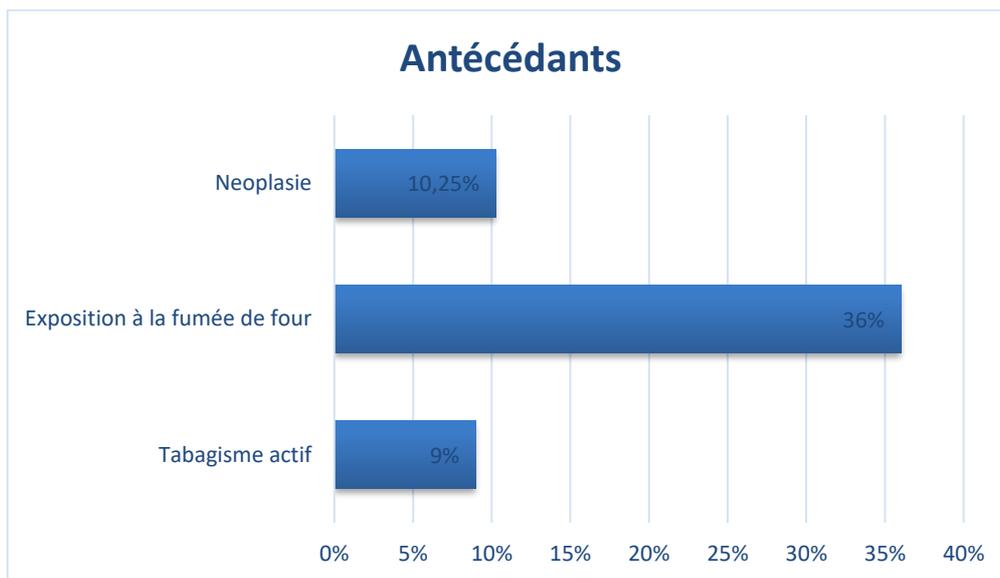
Un pic de fréquence entre 60 et 69 ans. La tranche d'âge supérieure à 60 ans représente environ 69.2% des cas, tandis que les patients de moins de 40 ans représentent seulement 6.4%.



Graphique 1: Distribution de la population étudiée selon l'âge

### II. Antécédents

Notre étude a révélé que parmi les 78 patientes, Seules sept patientes étaient tabagiques (9 %). L'exposition à la fumée de four a été trouvée chez 28 patientes (36 %). Tandis que 8 patientes (10.25 %) avaient déjà une néoplasie extra-pulmonaire avant le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire primitif, deux patientes avaient un cancer du sein, deux patientes avaient un cancer du col utérin, une avait un cancer de l'endomètre, une avait un cancer de la vulve, une avait un cancer du cavum, et une avait un astrocytome, le délai entre la néoplasie et cancer du poumon allant de 2mois à 10ans avec une moyenne de 4ans.



Graphique 2: Antécédents des patientes

### III. Symptômes cliniques

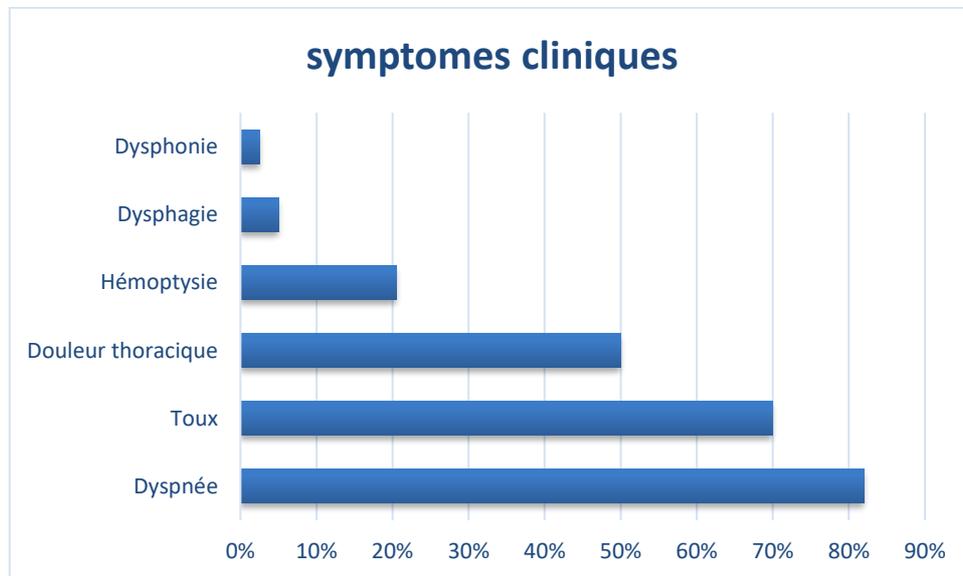
Les principaux symptômes rapportés chez les patientes étaient la dyspnée chez 82% des cas et la toux chez 70% des cas, alors que 50% des patientes avaient une douleur thoracique et 20.5% avaient des hémoptysies.

En outre les signes extra-respiratoires ont été présentés par une dysphagie chez 4 patientes et une dysphonie chez 2 patientes. Tandis que 8 patientes (10.2%) étaient asymptomatiques.

Les différents symptômes présentés par les patients symptomatiques sont illustrés dans la

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

figure suivante :



Graphique 3: Symptômes cliniques rapportés par les patientes

### IV. Le délai de consultation

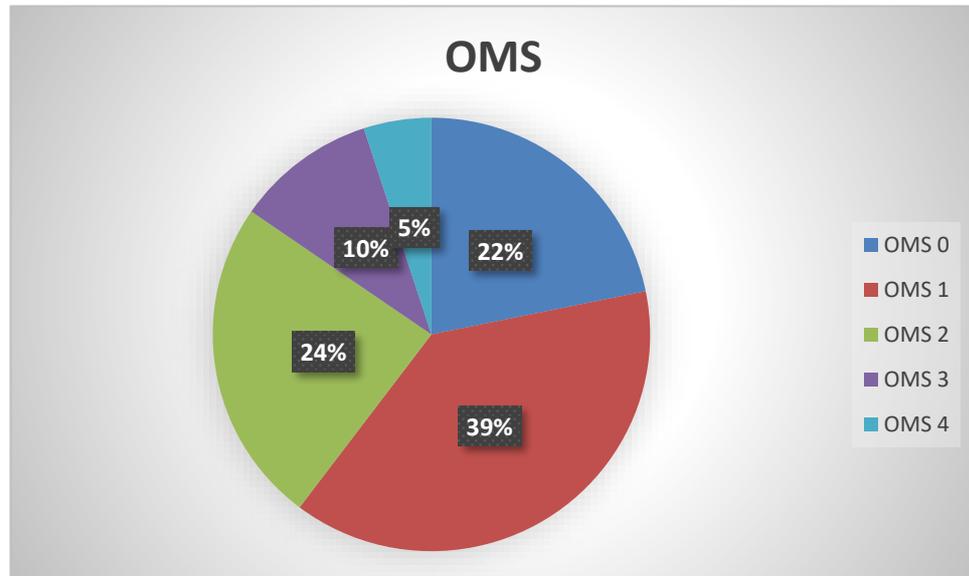
Le délai de consultation moyen était de 5 mois et demi avec un intervalle allant de 10 jours à 12 mois.

### V. Examen clinique

#### 1. OMS

L'état général des patientes était qualifié par l'indice de performance statut de l'OMS

Au moment du diagnostic 21.8% des patientes avaient un OMS à 0, 38.5% avaient un OMS à 1, 24.3% avaient un OMS à 2, et 15.4% avaient un OMS entre 3 et 4.



Graphique 4: Répartition des patientes selon le score de performance statuts

### 2. Examen pleuro-pulmonaire :

L'examen pleuro-pulmonaire à l'admission avait objectivé un syndrome de condensation pulmonaire chez 55 patientes (soit 70.5% des cas) suivi d'un syndrome d'épanchement liquidien chez 35 patientes (soit 44.8% des cas) et une patiente avait un syndrome cave supérieur.

### 3. Examen extra respiratoire :

Les adénopathies périphériques étaient retrouvées chez 9 patientes (soit 11.5% des cas).

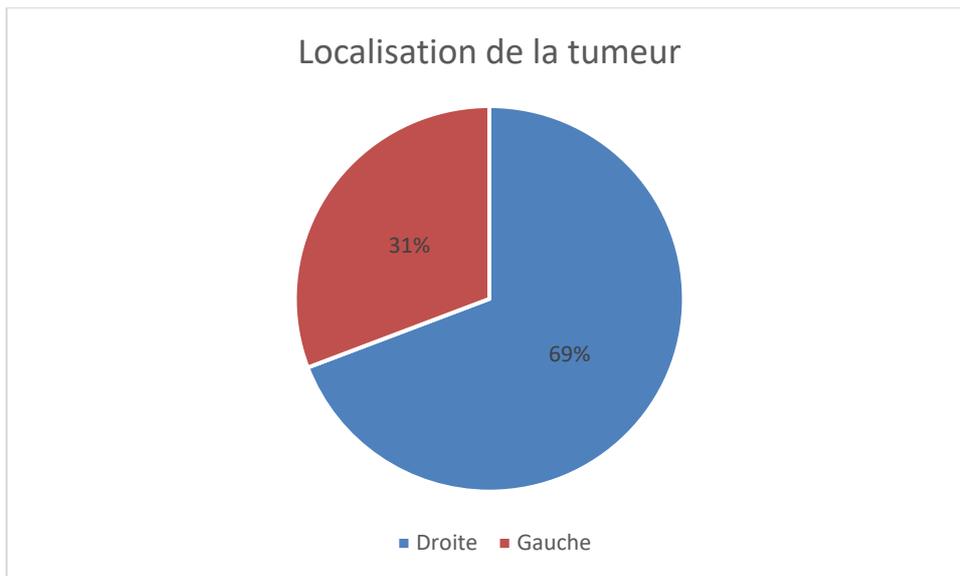
L'examen abdominal avait montré une douleur de l'hypochondre droit chez 3 patientes (soit 3.8% des cas).

Des douleurs osseuses provoquées à la palpation chez 10 patientes (soit 12.8% des cas).

## VI. Imagerie

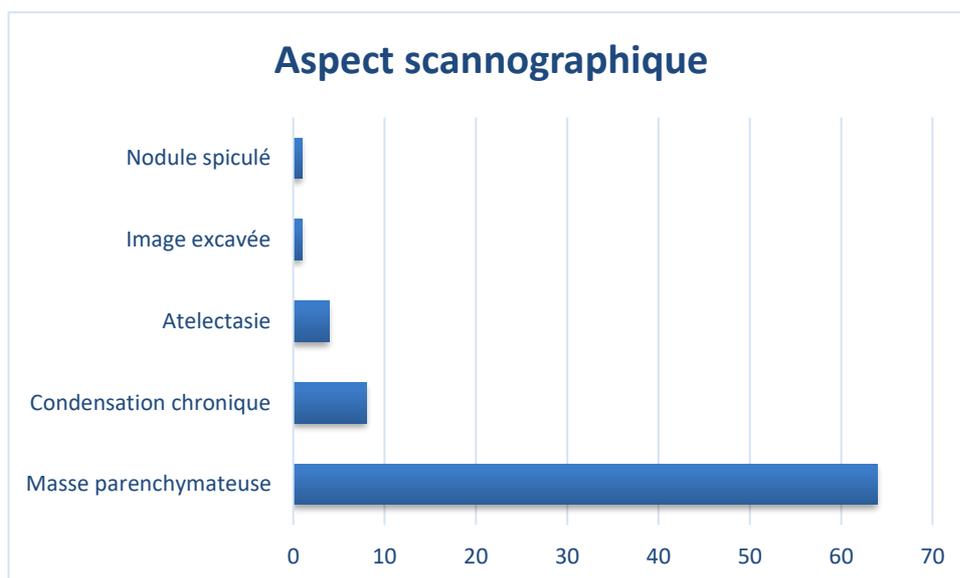
Le scanner thoracique a été réalisé chez toutes nos patientes, le processus tumoral pulmonaire était à droite dans 69.2% des cas et dans 30.8% des cas à gauche.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme



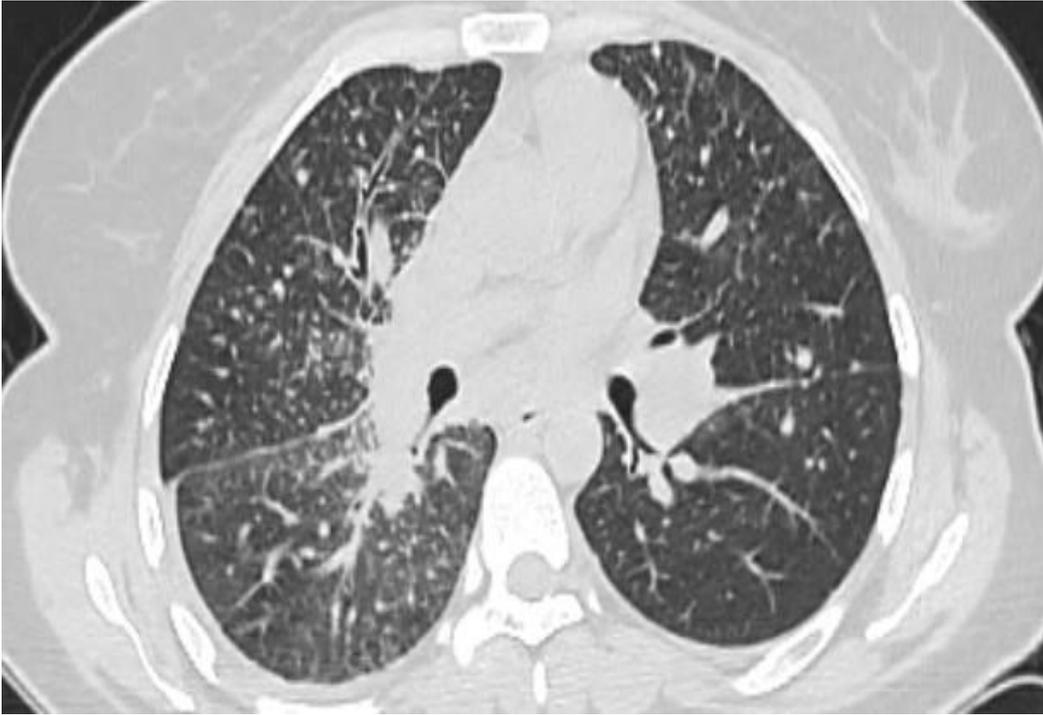
Graphique 5: localisation de la tumeur au scanner thoracique

Les images scanographiques étaient en faveur d'une masse parenchymateuse chez 64 patientes (soit 82 % des cas), 8 patientes (soit 10.2% des cas), avaient un foyer de condensation chronique. En outre une atélectasie a été trouvée chez 4 patientes (soit 5.2% des cas) et une patiente avait une lésion excavée et une autre avait un nodule spiculé.

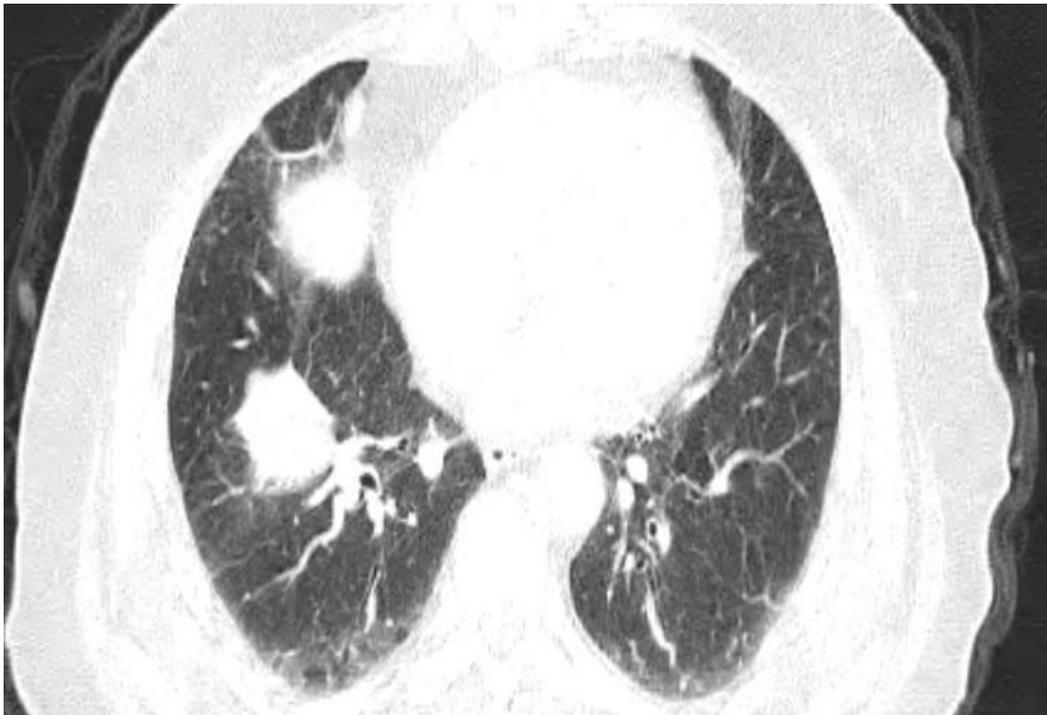


Graphique 6: Différents aspects scannographiques

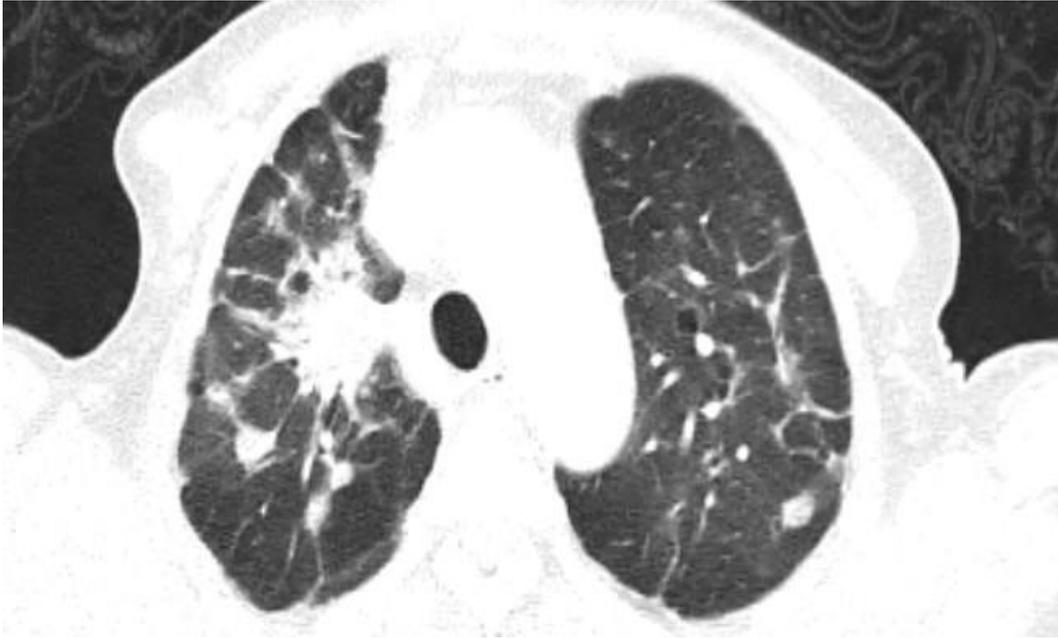
## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme



*Processus tumoral LID avec une lymphangite carcinomateuse*



*Condensation LID*



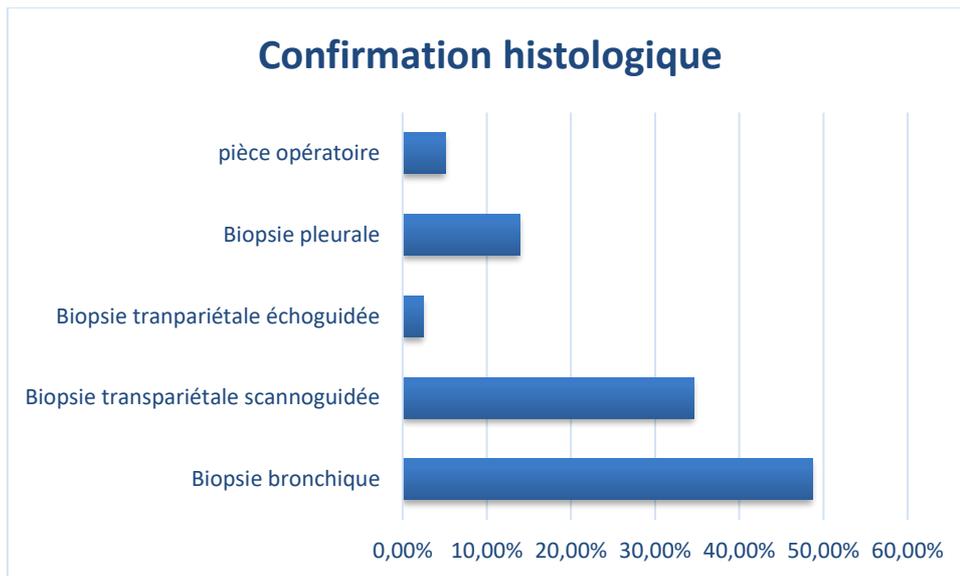
*Processus parenchymateux pulmonaire apical LSD, mal limité, de contours irréguliers, avec multiples nodules controlatéral*

## **VII. Histologie**

### **1. Confirmation histologique**

Le diagnostic histologique a été obtenu par biopsie bronchique chez 48.7% des patientes, (biopsies d'un bourgeon bronchique dans 30.76% des cas ou d'une sténose infiltrative dans 37.17% des cas). La confirmation anatomopathologique a été obtenue par biopsie scannoguidée chez 34.6% des patientes, biopsie échoguidée chez 2.5% des patientes, biopsie pleurale chez 14% patientes et sur pièce opératoire chez 5.12% patientes.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

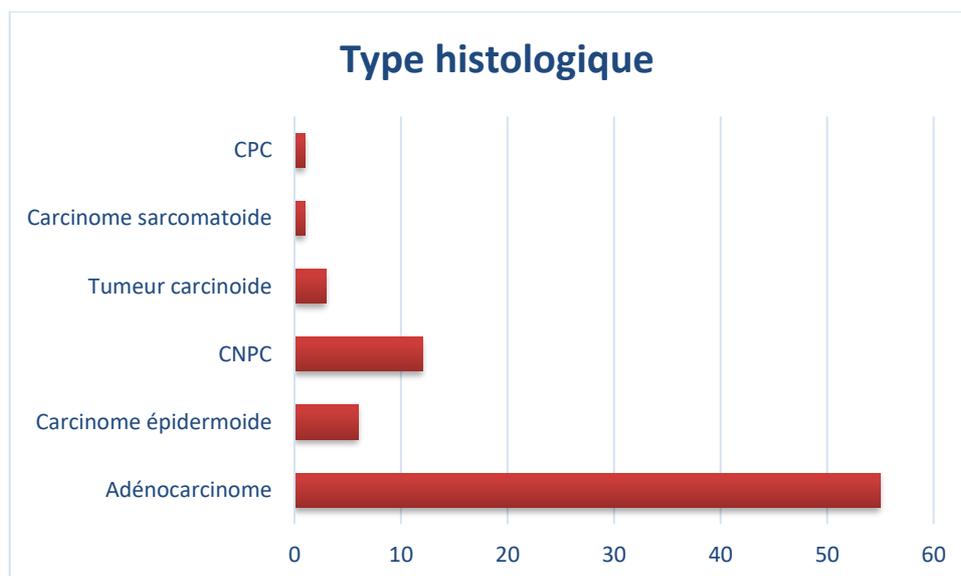


Graphique 7: Moyens de confirmation histologique

### 2. Type histologique

L'adénocarcinome représente le type histologique le plus fréquent, 55 cas (70,5%) dont une avait un ADK lépidique, suivi du carcinome épidermoïde dans 6 cas, une tumeur carcinoïde a été trouvée dans 3 cas, un carcinome à petites cellules dans un cas, un carcinome sarcomatoïde dans un cas et le reste était des carcinomes non à petite cellule ou peu différenciés nécessitant un complément immunohistochimique non fait vu que les patientes étaient perdues de vue ou décédée.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme



Graphique 8: répartition des patientes en fonction des types histologiques

### 3. Mutation

La recherche du profil mutationnel a été demandée chez les patientes qui avaient un ADK métastatique, la mutation EGFR est trouvée dans 7% des cas

## VIII. Stadification

Pour la classification TNM :

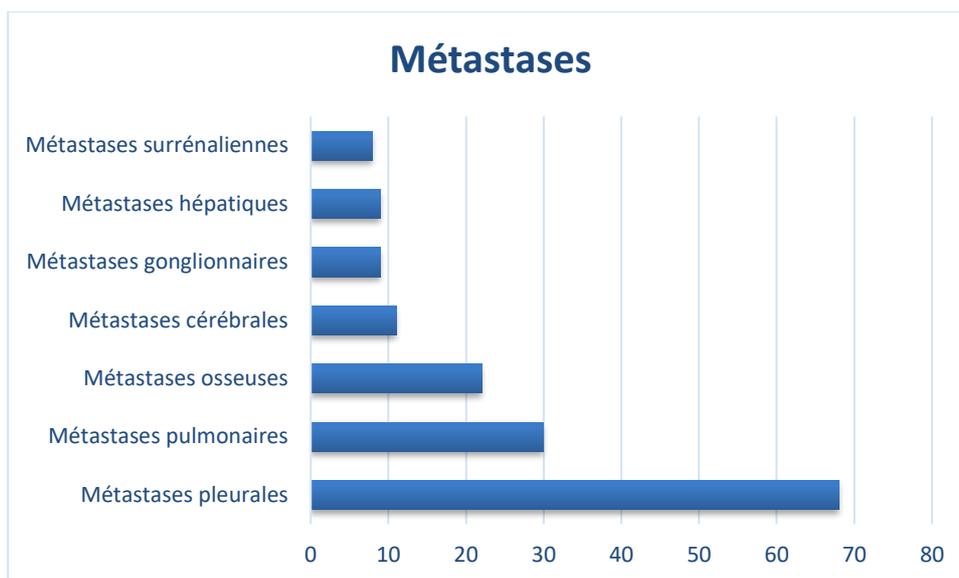
T : une patiente avait un T1, huit patientes avaient un T2, une patiente avait un T3 et 68 patientes avaient un T4.

N : 10 patientes avaient un N0, 23 patientes avaient un N2, 45 avaient un N3.

M : 13 patientes n'avaient pas de métastase et 65 patientes avaient un M1

Parmi les 78 patientes, plus de 89.7% des cas présentaient au moment du diagnostic un stade avancé, localement avancé (près de 7.6%) ou métastatique (83.3%). Les localisations des métastases les plus souvent observées étaient pleurales trouvées chez 35 patientes (44.8 %), pulmonaires chez 30 patientes (38.4 %), osseuses chez 22 patientes (28.2 %), cérébrales chez 11 patientes (14.1 %), hépatiques chez 9 patientes (11.5 %), ganglionnaire chez 9 patientes (11.5 %) et surrénaliennes chez 8 patientes (10.2 %).

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme



Graphique 9: Localisation des métastases

### IX. Prise en charge thérapeutique

Tous les dossiers ont été discutés en RCP avec un délai moyen de prise en charge de 18 jours, la RCP a permis la stadification avec la décision thérapeutique

Prenant en compte l'indisponibilité de données thérapeutiques pour tous les patients :

- Une chimiothérapie exclusive a été proposée chez 39 patientes à type de Carboplatine+ Paclitaxel ou Cisplatine+navelbine avec passage à une chimiothérapie de 2eme ligne gemcitabine chez 10 patientes.

\*Anti EGFR a été proposé chez 4 patientes mais le traitement n'était pas disponible

\*Le suivi fait en oncologie, une bonne réponse a été noté chez 6 patientes, une réponse partielle chez 3 patientes, une progression chez 15 patientes et le reste est perdu de vu.

- Une RCC a été proposée chez 14 patientes

- Sept patientes ont été opérées :

\*une patiente avait un nodule excavé de découverte fortuite ayant bénéficié d'une lobectomie dont l'étude histologie revenant en faveur d'un ADK pT1c avec des suites postopératoires simple, patiente est sous surveillance seulement.

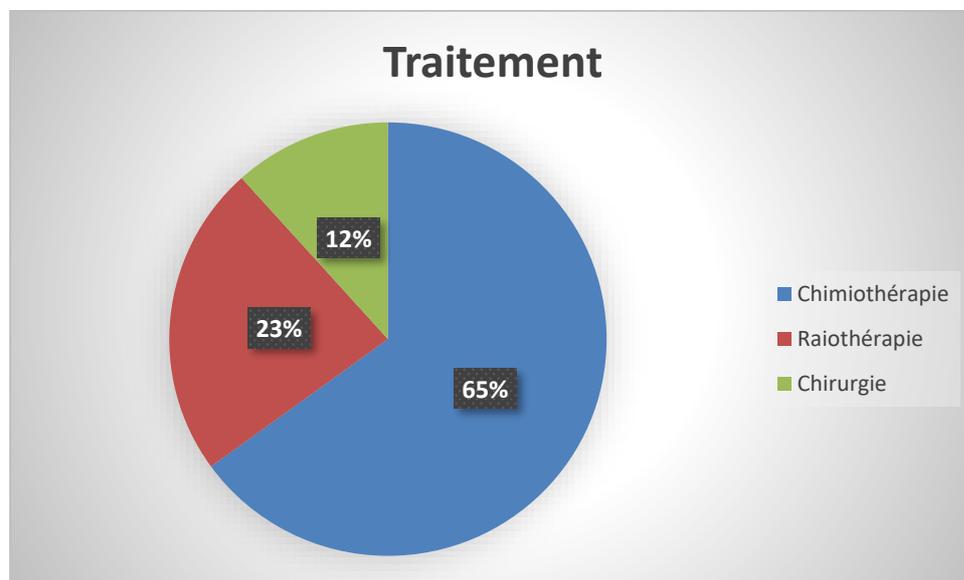
\*Quatre patientes avaient un ADK prouvé histologiquement par biopsie classé entre stade I et II ont subi une lobectomie avec chimiothérapie adjuvante, les suites opératoires étaient bonnes.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

\*Une patiente avait un ADK oligo-métastatique opérée suivie d'une chimiothérapie adjuvante et radiothérapie au niveau du métastase osseuse.

\*Une carcinoïde chez une patiente opérée

\*Toutes les patientes ont bénéficié d'une lobectomie avec une résection atypique chez une patiente. Les suites opératoires ont été bonnes chez toutes nos patientes. 3 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, 2 patientes étaient sous surveillance avec bonne évolution et 2 patientes perdu de vu.



Graphique 10: Différentes modalités de prise en charge thérapeutique

### Exemples d'observation :

#### ➤ ADK lépidique

Patiente âgée de 73ans, sans antécédant, qui présente depuis un an une toux productive ramenant des expectorations muqueuses, avec une dyspnée stade II avec un seul épisode d'hémoptysie, le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement non chiffré et anorexie ce qui a motivé la patiente à consulter à plusieurs reprises mise seulement sous traitement symptomatique mais sans amélioration. Devant la persistance des symptômes, la patiente a bénéficié d'un bilan et imagerie thoracique puis référée chez nous pour CPEC.

**Radiographie thoracique :** Opacité occupant les 2/3 de l'hémichamps thoracique droit, hétérogène, à limites floues d'allure rétractile.

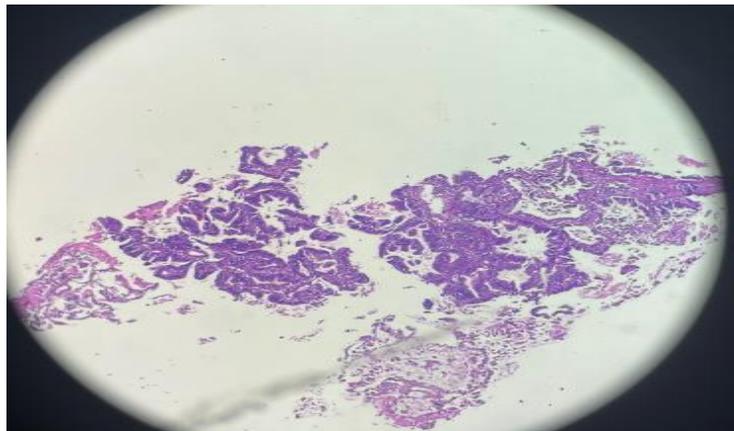
## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

**TDM thoracique initiale** : Lésion pulmonaire basale droite hyperdense hétérogène mal limitée d'allure plutôt infectieuse avec un épanchement pleural minime et un petit nodule sous pleural gauche.

**TDM thoracique 3 mois plutard** : Grosse atélectasie pulmonaire droite associée à de nombreux foyers de condensation gauche n'ayant pas régressé sous traitement avec un épanchement pleural droit enkysté de moyenne abondance avec une grosse bulle d'emphysème et ADP médiastinales.

Endoscopie bronchique sans anomalie

**BSG** : Adénocarcinome lépidique avec contingent acineux



**RCP** : Stade IV avec localisations pulmonaires homo et controlatérales

La décision était d'adresser en oncologie pour chimiothérapie de 1ère ligne l'évolution était marquée par une progression d'où sa mise sous chimiothérapie de 2ème ligne avec une bonne évolution.

### ➤ Maladie multi métastatique

Patiente âgée de 59ans, sans ATCD, dont l'histoire de la maladie remonte à 6 mois par l'installation d'une toux sèche avec une dyspnée stade 2 associé à des douleurs thoracique et une dysphonie le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement important non chiffré motivant la patiente à consulter pour PEC.

**TDM thoracique** : opacité hilare droite de densité tissulaire hétérogène avec un infiltrat pulmonaire lobaire sup droit mal limitée.

**Endoscopie bronchique** : éperon de la LM très épaissi, avec un orifice incatheterisable, les éperons intersegmentaires du LSD sont également épaissis  
Biopsie bronchique faite avec à l'étude anatomopathologique un aspect histologique et immunohistochimique compatible avec un ADK pulmonaire EGFR muté.

**Un bilan d'extension** a été réalisé objectivant des métastases au niveau ganglionnaire, osseux et cérébral.

**RCP** : la décision était de mettre la patiente sous chimiothérapie de 1ère ligne avec une radiothérapie encéphalique palliative l'évolution était marquée par une progression de la maladie puis la patiente est décédée.

➤ **Deux tumeurs synchrones**

Patiente âgée de 49 ans, sans antécédents, chez qui le début de la symptomatologie remonte à 18 mois marquée par la survenue d'un prurit vulvaire intense motivant sa consultation.

**Una biopsie de la vulve** a été réalisée revenant en faveur d'un mélanome ou tumeur des gaines périphériques.

La patiente a bénéficié d'une vulvectomie totale+ curage inguinale bilatéral  
L'étude histologique de la pièce opératoire revenant en faveur d'un léiomyosarcome.

**Le dossier a été staffé en RCP**, la décision était de la mettre sous radiothérapie.

**TDM TAP** a été réalisée au cours du suivi : Apparition d'un processus tissulaire pleural postéro-basale gauche

**Biopsie bronchique faite** : aspect histologique d'un processus carcinomateux, à compléter par IHC.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Elle a bénéficié d'une **lobectomie inférieure** avec curage ganglionnaire médiastinal.

L'étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire était en faveur d'un carcinome sarcomatoïde classé pT4N0.

**RCP** : chimiothérapie adjuvante.

L'évolution était bonne

### ➤ Nodule excavé de découverte fortuite

Patiente âgée de 48 ans, suivie pour SPA mise sous traitement anti-inflammatoire avec résistance d'où la décision de commencer le traitement immunosuppresseur (Anti TNF), qui consulte pour la PEC d'une lésion excavée du LMD découverte fortuitement suite à un bilan pré thérapeutique (Anti TNF).

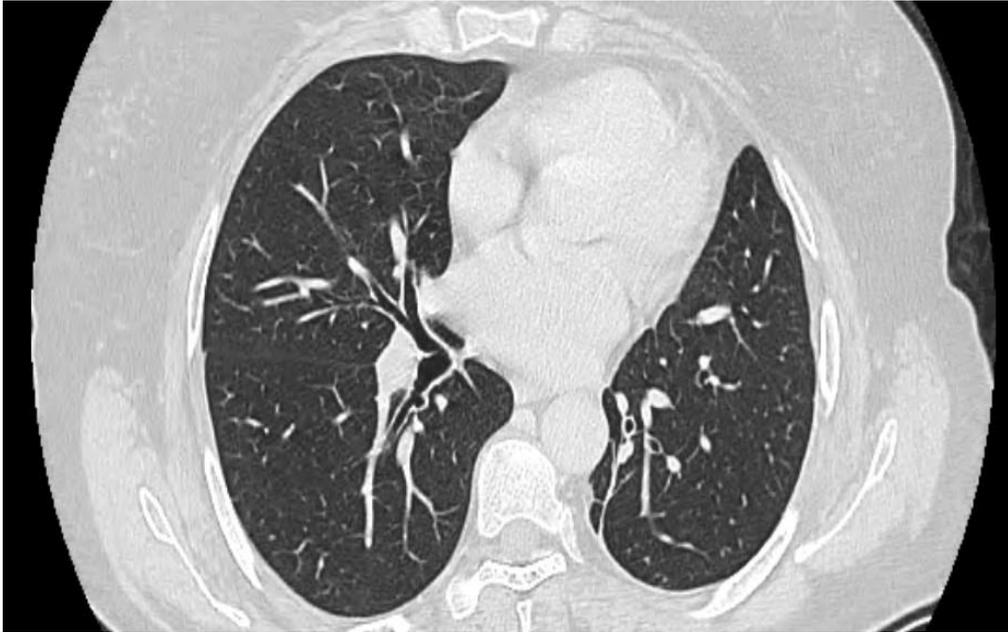
**TDM thoracique** : Une lésion excavée de LMD à paroi épaissie et à surface interne irrégulière.

**RCP** : la décision était une Lobectomie sup droite dont les résultats anatomopathologiques revenant en faveur d'un ADK classé p T1 avec surveillance bonne évolution.

### ➤ Carcinoïde

Patiente âgée de 59 ans, sans antécédents, qui présente depuis 4 mois une toux avec des expectorations muqueuses associée à des épisodes d'hémoptysie de faible abondance, le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement non chiffré et d'apyrexie.

**TDM thoracique**= processus pulmonaire hilair inférieur gauche avec envahissement de la bronche LIG arrivant jusqu'à la bronche souche homolatérale avec DDB du LIG, fine lame d'épanchement pleural en regard et aspect en verre dépoli de tout le LIG.



*Processus pulmonaire hilair inférieur gauche avec envahissement de la bronche LIG avec DDB du LIG*

**Fibroskopie bronchique** : bourgeon hypervascularisé au niveau de la BSG à la bifurcation LS et LI obstruant totalement la LI et quasi totalement la LS qui reste cathétersable.

**RCP** : indication chirurgicale retenue

La patiente a bénéficié d'une lobectomie inférieure gauche avec curage ganglionnaire médiastinal radicale.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire revenant en faveur d'une carcinoïde typique

Patiente mise sous surveillance avec bonne évolution.

## **DISCUSSION**

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Le CBP a considérablement augmenté, même chez les femmes jeunes et non fumeuses dans le monde entier. Il est donc nécessaire d'explorer les facteurs de risque qui expliquent cette survenue dans la population féminine pour renforcer les stratégies de prévention.

### I. Age

L'âge au moment du diagnostic est un facteur pronostique important qui influence les décisions de traitement clinique et la survie des patients atteints d'un cancer du poumon, car ceux qui sont plus jeunes au moment du diagnostic présentent souvent des stades tumoraux plus précoces et bénéficient d'un traitement ciblé précoce [130].

Selon le Programme de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux (SEER), l'âge médian au moment du diagnostic du cancer du poumon aux États-Unis est de 71 ans alors que dans notre série l'âge moyen était de 64 ans [136].

Cependant, les données provenant des registres du cancer, des dossiers médicaux des patients et des analyses de séries de cas suggèrent des différences d'âge au moment du diagnostic du cancer du poumon entre les sous-populations définies par le statut de fumeur, la race, l'origine ethnique et l'emplacement géographique. Notamment, certaines études ont rapporté des différences avec des femmes plus souvent diagnostiquées à des âges plus jeunes, avec ADK et avec un stade tumoral plus précoce au moment du diagnostic, par rapport aux hommes. Cependant, l'existence de différences d'âge entre les sexes au moment du diagnostic du cancer du poumon chez les personnes qui ne fument jamais, ce qui peut contribuer aux disparités liées au cancer du poumon entre les femmes et les hommes, n'est pas claire [131,132,133].

Parmi les Chinois diagnostiqués avec un cancer du poumon qui ne fument jamais, les femmes ont reçu un diagnostic de cancer du poumon plus jeunes que les hommes dans le registre du cancer de Taiwan, à Shanghai et à Sutter Health et Kaiser Permanente Hawaii aux États-Unis. Même s'il y avait une suggestion de tendances similaires chez les individus afro-américains et blancs, les différences estimées n'étaient pas cohérentes d'une étude à l'autre et n'étaient pas statistiquement significatives [134].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Les estimations spécifiques à l'étude et combinées de la différence d'âge au moment du diagnostic du cancer du poumon comparant les femmes et les hommes blancs vivant aux États-Unis et les femmes et les hommes blancs vivant au Royaume-Uni dans leur ensemble et par sous-type histologique. Semblable à la population chinoise, nous avons observé que les femmes blanches vivant aux États-Unis ont reçu un diagnostic de cancer du poumon global plus jeune que les hommes [135].

Etude	Année	Région	Age moyen
Notre série	2024	Fès	64ans
SEER	2024	États-Unis	71ans
Nokra	2021	Marrakech	58ans
R.Azzeddine	2020	Rabat	63.8ans
Belmokhtar	2019	Oriental	59,58 ans

Tableau 2:Age moyen au moment du diagnostic du CBP

## II. Facteurs de risque

### 1. Tabagisme

Bien qu'il y ait eu une augmentation notable de l'incidence du cancer du poumon chez les non-fumeurs, notamment dans notre série 90% des patientes étaient non fumeuses, le facteur de risque prédominant pour le développement du cancer du poumon dans le monde reste le tabagisme. Le tabagisme contribue à environ 80 % des décès annuels par cancer du poumon aux États-Unis et la majorité des hommes et des femmes diagnostiqués avec un cancer du poumon dans le monde ont des antécédents de tabagisme. Dans de nombreuses régions du monde, le tabagisme a diminué à la suite de vastes campagnes de santé publique et de sensibilisation au lien entre le tabac et le cancer du poumon. Aux États-Unis, parallèlement à la baisse des taux de tabagisme, l'incidence du cancer du poumon est passée de 70,6 à 55,2 cas pour 100 000 personnes au cours des deux dernières décennies.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Cependant, le taux de déclin des taux de tabagisme et de l'incidence du cancer du poumon s'est produit plus tard et a été plus lent chez les femmes que chez les hommes. Dans l'Union européenne, les taux de tabagisme sont en baisse chez les deux sexes, mais là encore, le rythme a été plus lent pour les femmes. En revanche, dans de nombreux pays en développement, les taux de tabagisme restent alarmants, ce qui entraîne une augmentation des taux d'incidence du cancer du poumon, en particulier chez les femmes. Il est essentiel de poursuivre les campagnes de sensibilisation à la santé publique à grande échelle, telles que des messages ciblés à l'intention des femmes, pour aider à freiner l'augmentation du tabagisme [139].

Chez les fumeurs, les hommes peuvent avoir un risque légèrement plus élevé de développer un cancer du poumon que les femmes, bien qu'il ne soit pas clair si la pathogenèse du cancer du poumon chez les femmes qui fument par rapport aux hommes qui fument est un processus distinct.

Un certain nombre d'études ont évalué si les femmes peuvent être plus sensibles aux substances cancérigènes contenues dans la fumée de tabac. Plus précisément, des études de cohorte prospectives et de multiples méta-analyses ont conclu que les femmes ne semblent pas plus sensibles que les hommes lorsqu'elles sont ajustées pour tenir compte de l'exposition au tabac. PRESCOTT *et al.* ont évalué le risque de cancer du poumon associé au tabagisme et à la quantification du tabagisme et ont constaté que les taux d'incidence du cancer du poumon étaient plus élevés chez les hommes que chez les femmes chez ceux qui avaient déjà fumé. BAIN *et al.* ont évalué des patients avec un nouveau diagnostic de cancer du poumon et n'ont trouvé aucune différence entre les hommes et les femmes en ce qui concerne les taux d'incidence du cancer du poumon une fois ajustés aux habitudes de tabagisme. En revanche, certaines études ont montré qu'il peut y avoir des différences génomiques fondées sur le sexe chez les patients qui fument et développent un cancer du poumon. Par exemple, chez les femmes atteintes d'un cancer du poumon, celles qui ont des antécédents de tabagisme sont plus fréquemment porteuses d'une mutation du point tp53 que celles qui n'ont jamais fumé, et ce résultat ne semble pas être cohérent chez les hommes. Les mutations du gène de la glutathion s-transférase Mu 1 sont également plus fréquentes chez les femmes et ont été liées au développement du cancer du poumon chez les fumeurs.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Les limites de ces études, cependant, incluent une caractérisation incertaine de l'exposition au tabac, car certains éléments tels que la profondeur d'inhalation et la teneur en goudron des cigarettes ne sont pas facilement mesurables [137,138].

WELCA (Women Epidemiology Lung Cancer) est une étude française apporte de nouvelles informations sur la relation entre la consommation de tabac et le cancer du poumon chez la femme. Comme attendu, une relation dose-réponse claire a été observée entre le risque de cancer du poumon et l'intensité de la consommation de cigarette, la durée et le nombre de paquets-années. Le risque diminuait progressivement avec le délai depuis l'arrêt du tabac, jusqu'à disparaître pour les femmes ayant arrêté de fumer depuis au moins 20 ans. La relation dose-réponse était particulièrement prononcée avec le score CSI (Comprehensive Smoking Index) qui modélise les effets complexes de l'intensité, de la durée et du délai depuis l'arrêt du tabac. L'inhalation profonde de la fumée, l'utilisation de tabac brun plutôt que blond, de cigarettes classiques plutôt que légères, de cigarettes sans filtre plutôt qu'avec filtre, ainsi que des comportements de forte dépendance à la cigarette, pourraient être associés de façon indépendante au risque de cancer du poumon chez les femmes.

### *Durée, intensité et délai depuis l'arrêt du tabac*

La plupart des études précédentes étaient exclusivement basées sur les paquets-années comme principale mesure d'exposition pour décrire la relation entre le tabagisme au cours de la vie et le risque de cancer du poumon. Cependant, cette mesure d'exposition est insuffisante pour caractériser la consommation de tabac vie entière, car elle ne tient compte ni des effets propres de la durée, de l'intensité, et du délai depuis l'arrêt du tabac, ni de leurs interactions. L'intensité et la durée du tabagisme étaient des facteurs prédictifs indépendants du risque de cancer du poumon chez les femmes. En outre, une interaction entre la durée et l'intensité sous un modèle multiplicatif, c'est-à-dire que le risque de cancer du poumon associé à la fois à une forte intensité et une longue durée de tabagisme était plus élevé que la multiplication des effets de chaque paramètre considéré séparément. Une analyse plus fine suggère également qu'au-delà de 10-19 cigarettes/jour, l'intensité de consommation de tabac n'aurait que peu d'impact sur le risque de cancer du poumon chez les fumeurs de courte durée.

### Synthèse des résultats cancer du poumon et tabac chez la femme

- L'intensité, la durée et le délai depuis l'arrêt du tabac sont les principaux facteurs prédictifs.
- Les habitudes tabagiques affectent le risque de cancer du poumon dans des proportions différentes selon l'histologie.
- Le type de tabac fumé, l'utilisation ou non de filtre et la dépendance à la nicotine semblent être associés de manière indépendante au risque de cancer du poumon. [140]

La fumée secondaire pourrait être le troisième facteur de risque connu le plus courant pour le développement du cancer du poumon après le tabagisme primaire et le radon. Les études actuelles évaluant ce lien chez les femmes sont mitigées. Une analyse groupée de 37 études visant à évaluer l'impact de la fumée secondaire sur le cancer du poumon a révélé que les femmes dont le conjoint fumait avaient un risque accru de 24 % de développer un cancer du poumon [136]. Une deuxième analyse de cohorte a analysé les données recueillies dans le cadre de l'étude britannique Million Women et a évalué le lien entre divers facteurs de risque et le développement du cancer du poumon chez les femmes. L'analyse n'a pas identifié le tabagisme passif comme un facteur de risque important dans le développement du cancer du poumon chez les femmes qui n'avaient jamais fumé ; Cependant, l'étendue et la durée de l'exposition n'ont pas été caractérisées. Il est encore plus difficile de quantifier l'exposition à la fumée secondaire à l'échelle de la population que de quantifier le tabagisme. Il est donc difficile de tirer des conclusions majeures, même dans le cadre d'analyses de cohortes prospectives ou rétrospectives bien conçues [136].

## **2. Facteurs hormonaux endogènes et exogènes**

### Facteurs hormonaux endogènes

La relation entre le cancer du poumon et les facteurs hormonaux endogènes incluant les facteurs menstruels et les facteurs reproductifs. Des stratifications ont été réalisées sur le statut ménopausique, le statut tabagique, et enfin le type histologique. L'âge à la ménopause et la durée de vie reproductive étaient inversement associés avec le risque de cancer du poumon, notamment chez les femmes ménopausées. Des associations inverses étaient également observées avec la gestité et la parité, ainsi qu'avec l'allaitement mais les associations n'étaient pas significatives et aucune relation dose-effet n'a été retrouvée.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Chez les femmes non-ménopausées, le nombre total de cycles était associé positivement, tandis qu'une relation inverse était observée pour l'allaitement. Chez les non-fumeuses, la durée de vie reproductive était inversement associée au risque du cancer du poumon, avec une relation dose-effet. Chez les ex-fumeuses, l'âge à la ménopause, la durée de la vie reproductive et le nombre de grossesses étaient associés à une diminution des OR. L'allaitement et la durée de l'allaitement étaient associés à une réduction de risque uniquement chez les fumeuses actuelles. La durée de vie reproductive était associée à une diminution du risque de cancer du poumon, indépendamment du type histologique (adénocarcinomes ou autres types). L'âge tardif à première grossesse à terme était associé avec un risque diminué des types histologiques autres que l'adénocarcinome [140].

### Cycles menstruels, durée de la vie reproductive et ménopause

Les résultats ne montrent pas de relation nette entre l'âge aux premières règles et le cancer du poumon. Concernant le type histologique, Seow et al ont trouvé une augmentation de risque des adénocarcinomes chez femmes ayant eu leurs premières règles à un âge supérieur ou égal à 15 ans, et aucun effet pour les autres types histologiques. Brenner et al ont montré une absence d'effet du nombre de cycles menstruels vie entière sur le cancer du poumon dans une population de femmes asiatiques (Brenner 2003). L'un des principaux résultats est l'observation d'une association inverse entre la durée de la vie reproductive et le cancer du poumon identique pour les adénocarcinomes et les autres types histologiques.

La diminution du risque du cancer du poumon chez les femmes à longue durée de vie reproductive a été rapportée par des études sur des populations asiatiques de femmes nonfumeuses (Liu 2005; Weiss 2008). L'effet protecteur de la longue durée de vie reproductive a également été retrouvé dans une population européenne (Pesatori 2013a) et dans une métaanalyse portant sur des populations asiatiques, européennes et nord-américaines (Zhang 2012). L'association inverse entre l'âge à la ménopause et le cancer du poumon a été largement montrée dans la littérature (Baik 2010; 81 Ben Khedher 2017; Brenner 2003; Pesatori 2013; Vohra 2019; Weiss 2008) [140].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

### Grossesses et allaitement

Il n'y avait pas d'association entre le nombre de grossesses (la gestité et la parité) et le risque du cancer du poumon globalement et par type histologique. Les résultats dans la littérature divergent, mais la majorité des études ne rapportent pas d'association avec la gestité ou la parité (Ben Khedher 2017; Brenner 2003; Dahabreh 2012; He 2017; Koushik 2009; Pesatori 2013a; Wu-Williams 1990).

D'autres études ont rapporté une association inverse entre risque de cancer du poumon et le nombre de grossesses (K Jin 2019). L'association inverse avec l'allaitement observée dans des études antérieures (Ben Khedher 2017; He 2017), n'est cependant pas confirmée par la plupart des autres (Gallagher 2013; Jeon 2020; Koushik 2009; Liu 2005; Pesatori 2013a) [140].

### Synthèse des résultats cancer du poumon et facteurs hormonaux endogènes chez la femme

- Une longue durée de vie reproductive et un âge tardif à la ménopause sont associés à une diminution du risque de cancer du poumon chez les non-fumeuses et ex-fumeuses.
- Une gestité et une parité élevée sont inversement associés avec le cancer du poumon, notamment chez les ex-fumeuses.
- L'allaitement et la durée de l'allaitement sont inversement liés au cancer du poumon chez les femmes fumeuses et chez les femmes non-ménopausées.
- Les associations observées ne sont pas notablement différentes entre les adénocarcinomes pulmonaires et les autres types histologiques.

### Facteurs hormonaux exogènes

La relation entre les traitements contraceptifs hormonaux et substitutifs de la ménopause et le cancer du poumon, pas de lien clair entre les traitements hormonaux et le risque de cancer du poumon, que ce soit globalement, en fonction du statut tabagique, du statut ménopausique, ou du type histologique. Toutefois, certains résultats méritent d'être explorés plus attentivement :

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

les odds ratios associés à l'utilisation d'un contraceptif hormonal, notamment chez les utilisatrices actuelles, étaient sensiblement diminués ; les odds ratios diminuaient également pour les âges jeunes au début et à l'arrêt de la contraception hormonale, et pour une durée de consommation des contraceptifs entre 5 et 9 ans. A l'inverse, un début des THM entre 45 et 54 ans et une durée d'exposition aux THM (tout type/oestro-progestatif) de moins de 5 ans étaient associés à une augmentation du risque. Cependant parmi les fumeuses, les utilisatrices de THM et notamment les utilisatrices actuelles, avaient un risque de cancer du poumon significativement plus élevé que les non-utilisatrices. Enfin, dans les analyses par type histologique, les associations inverses observées avec les traitements contraceptifs étaient sensiblement plus marquées pour les types histologiques autres que les adénocarcinomes. Dans la littérature, la plupart des études ont analysé l'association entre les facteurs hormonaux exogènes et le cancer du poumon chez les femmes en considérant la variable dichotomique exposée/non exposée ainsi que la durée d'exposition aux contraceptifs oraux et/ou aux THM avec des résultats contradictoires. D'autres variables comme l'âge au début du traitement, l'âge à la fin du traitement, le délai depuis la dernière prise, ou la composition des traitements ont été étudiées surtout pour le THM et rarement pour les contraceptifs oraux [140].

### *Synthèse des résultats cancer du poumon et facteurs hormonaux exogènes*

- La prise de contraceptifs hormonaux (oui/non) et l'utilisation actuelle étaient associées inversement avec le risque de cancer du poumon.
- Des OR inf 1 non significatifs ont été observés globalement pour toutes les variables contraception hormonale étudiées, mais sans différence selon le statut tabagique, le statut ménopausique et le type histologique.
- Une courte durée de prise de THM

Malheureusement ces éléments n'ont pas été exploré dans notre série vue le caractère rétrospectif de notre étude et mérite une évaluation en prospectif.

### 3. Exposition environnementale et professionnelle

Dans notre série 36% des patientes avaient une exposition à la fumée de four. Ainsi une méta-analyse récente a révélé que des facteurs liés à la cuisson, notamment l'exposition aux fumées et à la fumée de charbon, conféraient le risque de cancer du poumon le plus élevé aux femmes asiatiques non fumeuses [rapport de cotes (OR), 2,15 ; IC à 95 % : 1,87-2,47] parmi les catégories de risque regroupées d'antécédents personnels et familiaux, d'exposition environnementale au tabac, de régime alimentaire et de facteurs de reproduction. Les femmes chefs exposées plus intensément et pendant plus d'années aux vapeurs d'huile de cuisson, qui contiennent des carcinogènes connus, présentaient un risque significativement plus élevé d'adénocarcinome du poumon que les chefs masculins et ceux moins souvent exposés aux vapeurs d'huile de cuisson en raison de pratiques culinaires spécifiques. Les recherches sur l'épidémiologie du cancer professionnel montrent que dans les domaines à prédominance masculine comme l'industrie extractive, la construction et l'agriculture, les études d'exposition sont plus susceptibles d'avoir un ratio supérieur à 3,5 entre participants hommes et femmes ( $P < 0,001$ ), ce qui rend difficile l'établissement d'un rapport entre les hommes et les femmes ( $P < 0,001$ ). Conclusion sur le risque d'exposition professionnelle chez les hommes et chez les femmes. Les différences dans le risque de cancer du poumon secondaire à l'exposition aux rayonnements restent mal définies, en partie parce que les études comptent relativement peu de femmes participantes. Cependant, à mesure que l'incidence du cancer du sein chez les femmes plus jeunes augmente, il est justifié de s'inquiéter d'une exposition précoce aux rayonnements [141].

Sur notre étude, le fait que 36% des femmes exposée est expliqué par la caractère montagneux et froid de la région, la fréquence de l'utilisation de moyens de chauffage et de cuisson.

### III. Type histologique

Les principaux types de cancer du poumon comprennent le cancer du poumon à petites cellules (CPC) et le cancer du poumon non à petites cellules (CNPC) (survenant actuellement dans plus de 85 % des cas). La reconnaissance des principaux types de CNPC a été rendue possible grâce à l'utilisation de l'immunohistochimie avec des anticorps anti p40 et anti TTF1.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Il s'agit du carcinome épidermoïde (CE), de l'adénocarcinome (ADK). Dans les cas d'ADK, un diagnostic moléculaire plus approfondi est indiqué pour les mutations du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique ( EGFR ) et ensuite pour le réarrangement de l'oncogène 1 du lymphome anaplasique kinase/c-ros ( ALK/ROS1 ). Cette caractéristique moléculaire est récemment étendue aux aberrations moléculaires de BRAF , KRAS , MET , ERBB2 , RET **[125]**.

Une méta-analyse détaillée des ensembles de données TCGA a conclu que l'adénocarcinome pulmonaire (ADK) et le carcinome épidermoïde pulmonaire (CE) présentent une grande disparité entre les sexes dans les signatures génétiques (expression, statut de méthylation et changements du nombre de copies). La disparité entre les sexes dans les mutations de l'ADK comprend un biais féminin pour les mutations dans MED12, F8, DMD, FAM47A, ABCB5 et un biais masculin pour les mutations dans RBM10, COL21A1, ZNF521, CNTN5, SMG1 et STK11. **[79]**.

Plusieurs cohortes de patients atteints d'un cancer du poumon ont démontré que l'adénocarcinome est plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes atteintes d'un cancer du poumon, tandis que le carcinome épidermoïde est plus fréquent chez les hommes. Les résultats de cette cohorte sont cohérents avec les résultats de notre série, L'adénocarcinome a été diagnostiqué chez 70.5% des patientes atteintes d'un cancer du poumon, le carcinome épidermoïde n'a été diagnostiqué que chez 7.7 % des patientes. La cause de cette disparité dans la répartition de l'adénocarcinome entre les sexes est inconnue **[142]**.

Des interactions complexes entre le tabagisme et d'autres facteurs de risque peuvent expliquer la disparité observée entre les sexes entre les types histopathologiques. Cette étude a corroboré le fait que l'adénocarcinome était le type histologique le plus courant chez les hommes et les femmes. Entre 2001 et 2015, son incidence a considérablement augmenté chez les hommes et les femmes, avec un taux légèrement plus rapide chez les femmes. La tendance à l'augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome au cours des années précédentes a été rapportée dans des études antérieures, qui a été liée à une plus grande consommation de cigarettes à filtre à faible teneur en goudron et à l'amélioration de la classification du type histologique. De plus, l'adénocarcinome a montré un déclin moins rapide par rapport aux adénocarcinomes épidermoïdes ou à petites cellules dans les réponses au sevrage tabagique.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

En raison de la différence dans les habitudes de tabagisme et l'exposition à d'autres facteurs de risque, les femmes étaient plus vulnérables à l'adénocarcinome. De plus, les femmes sont plus susceptibles d'être diagnostiquées à un plus jeune âge et d'avoir un adénocarcinome. Cette étude a indiqué que les femmes âgées de 0 à 54 ans avaient une incidence plus élevée d'adénocarcinome que les hommes pendant toute la période d'étude.

Les cancers du poumon épidermoïdes et à petites cellules sont fortement corrélés au tabagisme et le cancer du poumon à petites cellules possède une pathogenèse moléculaire distincte [ 19].

Nos résultats rejoignent celles de la littérature avec une prédominance des adénocarcinomes qui représente 70.5% des cas.

### **IV. Stade de la maladie**

Le stade de la maladie, qui constitue le facteur pronostique le plus important, est défini par la classification TNM. Ce système a été introduit dans les années 1940. En pratique, l'application de ce système TNM ne serait pas possible sans les méthodes modernes d'imagerie, d'endoscopie et de biopsie. En particulier, l'utilisation de la biopsie guidée par échographie endobronchique (échographie endobronchique, échographie œsophagienne avec biopsie : EBUS/TBNA, EUS/TNA) a considérablement amélioré le diagnostic de l'implication des ganglions lymphatiques dans les cellules cancéreuses[ 125]. Les femmes reçoivent un diagnostic de cancer du poumon moins avancé que les hommes et, après ajustement en fonction de l'âge, du stade et de certains sous-groupes histologiques, les résultats sont améliorés après le traitement du cancer du poumon[ 20].

Par rapport aux hommes, les femmes sont plus susceptibles d'être diagnostiquées à des stades précoces, de ne jamais fumer et d'avoir une histologie d'adénocarcinome. La période pendant laquelle un patient est asymptomatique de la maladie mais où le cancer du poumon est détectable par imagerie était de 4,48 ans pour les hommes, contre 6,01 ans pour les femmes. Cela indique que les femmes sont plus susceptibles de recevoir un diagnostic d'adénocarcinome, dont la croissance est généralement plus lente, offrant ainsi de plus grandes possibilités de diagnostic à un stade précoce [ 141].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Cependant dans notre série 89.7% des patients ont été diagnostiquées à un stade avancé. Cela peut être expliqué par le manque de dépistage, contrairement à d'autres cancers, comme ceux du sein ou du colon, il n'existe pas de programme de dépistage systématique largement adopté pour le cancer du poumon. Ainsi les inégalités dans l'accès aux soins de santé jouent également un rôle. Les personnes vivant dans des zones rurales ou ayant un accès limité aux services de santé peuvent subir des retards dans le diagnostic. De plus, les disparités socio-économiques peuvent limiter l'accès aux consultations médicales et aux tests de diagnostic. Une méconnaissance des signes et symptômes du cancer du poumon qui peuvent être confondus avec des affections bénignes comme les infections respiratoires ou la bronchite chronique. De plus, certains patients peuvent être asymptomatiques jusqu'à ce que le cancer soit à un stade avancé.

## V. Prise en charge thérapeutique

### *Chirurgie du cancer du poumon à un stade précoce*

Le traitement principal du cancer du poumon de stade I et II est la chirurgie à visée curative. Une radiothérapie définitive est envisagée si le patient n'est pas un candidat chirurgical secondaire à des comorbidités ou à une localisation tumorale problématique.

Une méta-analyse précédente de patients atteints d'un CNPC inopérable traité par radiothérapie a révélé que le sexe féminin était le seul facteur démographique à conférer un bénéfice global en matière de survie. En revanche, une vaste étude rétrospective portant sur des patients ayant subi une radiothérapie corporelle stéréotaxique a révélé qu'une histologie défavorable, une augmentation de l'indice de masse corporelle, des comorbidités importantes et l'administration de radiations étaient prédictives d'un échec du traitement local, mais pas du sexe [ 141].

Diverses études portant sur des patients atteints d'un CPNPC à un stade précoce subissant une résection révèlent des résultats supérieurs pour les femmes en termes de survie globale et périopératoire. Dans notre série seulement 9% des patiente ont été opéré.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Une revue rétrospective de 735 cas de résection chirurgicale dans un seul établissement japonais a démontré que la survie globale à 1, 3 et 5 ans était significativement meilleure pour les femmes. L'analyse des sous-groupes a en outre révélé que le sexe féminin et l'histologie de l'adénocarcinome étaient des facteurs pronostiques positifs significatifs uniquement aux stades pathologiques I et II, car elles étaient plus fréquemment diagnostiquées par dépistage ou par imagerie [143]. De même, le sexe masculin s'est révélé être un facteur pronostique négatif indépendant pour la mortalité à 5 ans dans une étude de cohorte australienne réalisée entre 2000 et 2009.

Même dans les études avec un suivi plus long, l'avantage de survie chez les femmes persiste. Une étude de cohorte prospective portant sur des patients atteints d'un CNPC de stade I et II, menée en Norvège de 2003 à 2013, a déterminé un taux de survie de 37,8 % chez les femmes contre 28,2 % chez les hommes après 10 ans de suivi [144]. Les femmes de 66 ans et plus avaient une survie statistiquement supérieure à celle des hommes à 10 ans. Une étude cohorte observationnelle à l'échelle nationale portant sur 6 536 patients ayant subi une résection pulmonaire pour un cancer du poumon en Suède de 2008 à 2017 a révélé un risque de décès plus faible chez les femmes que chez les hommes, avec une différence de survie absolue croissante sur 10 ans de suivi [145].

Dans notre série, les patientes opérées ont bénéficié d'une chirurgie moins étendue la majorité ont subi une lobectomie ou une résection atypique. Les suites opératoires étaient bonnes chez toutes nos patientes avec une bonne évolution, le décès a été noté chez une seule patiente qui était déjà à un stade métastatique.

### Survie périopératoire

Les femmes subissant une résection pulmonaire sont généralement plus jeunes et présentent moins de comorbidités [146,147]. Une revue rétrospective d'un registre allemand de sortie de près de 39 000 patients subissant une résection pulmonaire de 2014 à 2017 a comparé la mortalité hospitalière, les complications et les comorbidités entre les sexes. Ils ont constaté une différence dans la mortalité brute à l'hôpital : 1,8 % pour les femmes et 4,1 % pour les hommes. Quelle que soit l'approche chirurgicale, les femmes présentaient beaucoup moins de complications postopératoires. Les femmes étaient significativement moins susceptibles de souffrir d'hypertension, d'insuffisance rénale chronique, de diabète sucré et de BPCO, ce qui restait vrai après stratification entre chirurgie ouverte et chirurgie mini-invasive.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Ils étaient également beaucoup plus susceptibles d'être référés que les hommes, qui étaient plus fréquemment admis de manière urgente ou transférés d'un autre hôpital [146]. Une étude analogue réalisée aux États-Unis a examiné plus de 34 000 patients de la base de données de chirurgie thoracique générale de la Société de la chirurgie thoracique subissant une résection pour un cancer du poumon entre 2002 et 2010. De la même manière, les femmes présentaient beaucoup moins de maladies coronariennes, de diabète et d'insuffisance rénale. La mortalité combinée à l'hôpital et à 30 jours était de 1,5 % chez les femmes et de 3 % chez les hommes [147].

Il est impératif de reconnaître que ces études ont été réalisées au cours des années au cours desquelles les techniques de chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée (CTVA) étaient adoptées. Dans la base de données de la Société de la chirurgie thoracique, les lobectomies via CTVA ont augmenté de 10,4 % entre 2004 et 2006. En 2013, les chirurgiens japonais déclaraient avoir réalisé 68,9 % des lobectomies à l'aide des techniques CTVA. Au fur et à mesure de la mise en œuvre de cette technique mini-invasive, il est logique que les chirurgiens aient choisi certains patients, tels que ceux présentant des tumeurs plus petites ou un meilleur état fonctionnel, pour subir une procédure de CTVA. Des années plus tard, des données existent pour montrer que les procédures CTVA réduisent les complications postopératoires et améliorent la survie à long terme [145], ce qui peut avoir influencé les résultats de survie supérieurs après une résection pulmonaire observée chez les femmes.

Des études ont démontré des disparités entre les sexes dans la chirurgie du CBP à un stade précoce. Un examen des patients atteints d'un CPNPC de stade I ayant participé de manière prospective à l'essai national de dépistage pulmonaire a révélé que les femmes étaient « moins susceptibles de subir une résection complète » même si elles subissaient une intervention chirurgicale aussi souvent que les hommes. Une première comparaison entre résection limitée et lobectomie pour le CBP de stade IA a montré qu'une résection limitée était réalisée plus souvent chez les femmes. Ce qui était auparavant considéré comme une résection limitée est désormais connu pour être un choix approprié chez certains patients. De plus, chez les patients de même propension atteints d'un CNPC périphérique de stade IA, il n'y avait aucune différence dans le taux de métastases ganglionnaires entre les sexes, ce qui suggère qu'il n'y a aucune justification pour proposer une résection chirurgicale en fonction du sexe [141].

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

### Récidive après résection chirurgicale

Après une résection chirurgicale des tumeurs à un stade précoce avec une surveillance fréquente, les hommes ont récidivé plus fréquemment au cours de la première année après la chirurgie, tandis que le pic de récurrence chez les femmes s'est produit sur une durée plus longue, de 2 à 3 ans après la chirurgie. Une récente cohorte, contrôlant le sexe et le statut tabagique des patients atteints d'un CNPC à un stade précoce et avancé, n'a démontré aucune différence dans la fréquence des mutations ciblables, plaidant ainsi en faveur du séquençage systématique des échantillons réséqués afin d'optimiser le traitement systémique en cas de récurrence future [148].

### Stade avancé et maladie métastatique

Une innovation significative a conduit à de nouveaux traitements pour le CNPC avancé au cours des dernières décennies, et on pense que plus de la moitié des patients atteints d'un CNPC avancé pourraient présenter une mutation exploitable vers laquelle un traitement systémique peut être orienté. Des thérapies ciblées sur les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) ont été introduites en 2003 ; les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) sont approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement du cancer du poumon depuis 2015. Actuellement, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande de tester plusieurs biomarqueurs des maladies avancées ou métastatiques, notamment l'expression EGFR, KRAS, HER2, ALK, ROS1 et PD-L1 [149]. Les réponses aux thérapies systémiques modernes varient considérablement entre les hommes et les femmes, soulignant les différences fondamentales dans leurs maladies respectives (68). En comparaison, des études plus anciennes démontrent que la chimiothérapie traditionnelle offre un bénéfice marginal (de l'ordre de plusieurs mois) aux femmes par rapport aux hommes dans certains sous-groupes. À l'ère de la médecine de précision, il deviendra de plus en plus important de prendre en compte le sexe biologique dans la stratégie de traitement du cancer du poumon. [141]

### Thérapie ciblée

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs de l'EGFR. Il existe un désaccord sur la question de savoir si l'inhibiteur de l'EGFR-tyrosine kinase (EGFR TKI) confère un bénéfice tangible aux femmes atteintes de CPNPC.

Une méta-analyse de six essais de phase trois comparant l'EGFR-TKI à la chimiothérapie chez

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

des patients présentant des mutations EGFR identifiées a montré que les femmes présentaient une survie sans progression améliorée (HR : 0,34 ; IC à 95 % : 0,28-0,40) par rapport aux hommes ( HR, 0,44 ; IC à 95 % : 0,34–0,56), bien qu'une forte hétérogénéité ait été notée dans le groupe des femmes. À l'inverse, dans une méta-analyse de 22 études, Xiao et al. ont constaté que ce n'est que dans l'analyse de sous-groupe comparant l'EGFR-TKI au placebo que les femmes ont démontré une survie globale améliorée par rapport aux hommes. Aucune amélioration de la survie n'a été observée lorsque l'EGFR-ITK a été comparé à la chimiothérapie (HR, 1,01 ; IC à 95 % : 0,89-1,14 ; P = 0,89) ou lorsque seuls les patients présentant une mutation connue de l'EGFR ont été pris en compte (HR, 1,02 ; IC à 95 % : 0,78-1,34 ; P = 0,86). Comme indiqué dans la récente revue de Huang et al. , il semble que les EGFR-TKI de première et de deuxième génération offrent aux femmes une survie sans progression plus longue, ce qui peut indiquer une «réponse immédiate au traitement» et ne prend pas intrinsèquement en compte les caractéristiques des patients qui ont un impact sur la survie globale [150].

Les réarrangements ALK et ROS1 offrent également des opportunités de thérapie ciblée. Ils représentent un pourcentage relativement faible des patients atteints de CNPC, 3 à 8 % des premiers et 1 à 2 % des seconds, bien que des études aient montré que ces mutations étaient plus répandues chez les femmes Il n'existe actuellement aucune preuve permettant d'identifier des différences entre les sexes dans les résultats du traitement et de la survie avec les inhibiteurs d'ALK et de ROS1 [141].

### Immunothérapie

Pour les patients sans mutation conductrice connue, l'immunothérapie est envisagée. Ces médicaments bloquent les régulateurs négatifs PD-1, PD-L1 et CTLA-4 du système immunitaire. Six méta-analyses générées dans notre recherche documentaire ont étudié les différences entre les sexes dans l'efficacité des ICI. Essentiellement, les résultats de ces analyses sont incohérents, qui sont résumés dans le tableau . Compte tenu des résultats des premières méta-analyses, Conforti et al. ont émis l'hypothèse que les femmes pourraient bénéficier d'un traitement autre que l'immunothérapie seule.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Une méta-analyse ultérieure a démontré que les femmes bénéficiaient d'un bénéfice de survie important avec un traitement anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association avec une chimiothérapie avec un HR global de 0,44 par rapport au HR masculin de 0,76. On pensait que l'ajout de chimiothérapie renforçait l'antigénicité des cellules tumorales, incitant ainsi le système immunitaire féminin à réagir plus vigoureusement. Une étude de suivi a révélé que malgré une expression élevée de PD-L1, définie comme un score de proportion de tumeur  $\geq 50\%$ , les femmes ne tiraient pas de bénéfice statistiquement significatif de la monothérapie ICI. Dans leur revue sur les différences entre les sexes dans les résultats de l'immunothérapie, Vavalà et al. souligne à juste titre que l'hétérogénéité au sein des essais contrôlés randomisés, le manque de données de sous-groupes et le suivi relativement court ne permettent que de tirer des conjectures, mais pas des conclusions durables, de ces analyses. Comme le montre clairement le tableau, l'hétérogénéité des bras d'intervention et de contrôle offre une possibilité d'introduction de biais dans ces enquêtes. [141]

Méta-analyse, année de publication	Nombre de patients inclus [nombre d'études incluses]	Nombre de participantes féminines (%)	Intervention vs armes de contrôle et commentaires clarifiants	RH regroupées (IC à 95 %)
Conforti, 2018	3 482	1 167 (33,5)	Inhibiteur de PD-1 ou inhibiteur de CTLA-4 plus chimiothérapie <i>versus</i> chimiothérapie ou chimiothérapie plus placebo	Survie globale par rapport aux témoins : hommes : 0,72 (0,61-0,86) ; femme : 0,89 (0,71–1,11)
Conforti, 2019	2 970 †	991 (33,4)	Inhibiteur PD-1/PD-L1 plus chimiothérapie vs chimiothérapie. En excluant l'essai portant sur des patients atteints de CPPC, un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale demeure pour les femmes par rapport aux hommes.	Survie globale : hommes : 0,76 (0,66-0,87) ; femme : 0,48 (0,35–0,67)
	4 923	1 578 (32,1)		Survie sans progression : hommes : 0,64 (0,58-0,71) ; femme : 0,56 (0,49–0,65)

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

	3 974	1 335 (33,6)	Inhibiteur PD-1/PD-L1 plus chimiothérapie vs chimiothérapie (traitement de première intention). Trois études ont testé le PD-1 seul ; 3 études ont testé PD-1/PD-L1 avec une chimiothérapie	Survie globale pour les anti-PD-1 : hommes : 0,78 (0,60-1,01) ; femme : 0,97 (0,79-1,19)  : hommes : 0,76 (0,64-0,91) ; femme : 0,44 (0,25-0,76)
Wang, 2019	8 023	2 601 (32,4)	Inhibiteur PD-1/PD-L1 seul ou inhibiteur PD-1 ou CTLA-4 plus chimiothérapie ou PD-L1 plus chimioradiothérapie <i>versus</i> chimiothérapie ou chimioradiothérapie	Survie globale : hommes : 0,76 (0,71-0,82) ; femme : 0,73 (0,58-0,91)
	5 622	1 934 (34,4)	PD-1 seul, PD-1 plus inhibiteur de CTLA-4, PD-1 plus chimiothérapie, inhibiteur de PD-L1 plus chimiothérapie ou chimioradiothérapie <i>versus</i> chimiothérapie ou chimioradiothérapie	Survie sans progression : hommes : 0,67 (0,58-0,77) ; femme : 0,73 (0,56-0,95)
Xue, 2021	12 037	3 751 (31,2)	PD-1, PD-L1, inhibiteur de CTLA-4 ou CTLA-4 plus inhibiteur de PD-1 ensemble ou PD-1, PD-L1, inhibiteur de CTLA-4 plus chimiothérapie <i>versus</i> chimiothérapie ou chimiothérapie plus placebo	Survie globale : hommes : 0,73 (0,67-0,79) ; femme : 0,73 (0,61-0,85)
	6 940	2 088 (30,1)	PD-1, PD-L1 ou CTLA-4 plus inhibiteur de PD-1 ensemble ou PD-1 ou inhibiteur de PD-L1 plus chimiothérapie vs chimiothérapie ou chimiothérapie plus placebo	Survie sans progression : hommes : 0,62 (0,55-0,70) ; femme : 0,68 (0,55-0,81)
Liang, 2022	10 155	3 370 (33,2)	Inhibiteur PD-1/PD-L1 ou CTLA-4 seul, en association ou avec une chimiothérapie versus chimiothérapie ou placebo. Six études ont testé l'ICI plus chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie, 9 études ont comparé l'ICI à la chimiothérapie et 1 étude a examiné l'ICI par rapport au placebo.	Survie globale : hommes : 0,76 (0,71-0,81) ; femme : 0,74 (0,63-0,87)
Madala, 2022	9 270	3 144 (33,9)	Inhibiteur PD-1/PD-L1 seul ou associé à une chimiothérapie versus chimiothérapie,	Survie globale : hommes : 0,74 (0,66-0,83) ;

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

			placebo ou leur association	femme : 0,72 (0,63–0,82)
	6 193 [11]	2 059 (33,2)		Survie sans progression : hommes : 0,63 (0,53-0,75) ; femme : 0,72 (0,58–0,88)
Takada, 2022	5 280	1 554 (29,4)	PD-1/PD-L1 ou inhibiteur de CTLA-4, ou PD-1 plus inhibiteur de CTLA-4 en association, ou PD-L1 + inhibiteur du VEGF en association plus chimiothérapie versus chimiothérapie, placebo plus chimiothérapie, ou inhibiteur du VEGF plus chimiothérapie	Survie globale : hommes : 0,80 (0,72-0,87) ; femme : 0,69 (0,54–0,89)
	3 701	1 184 (32,0)	Inhibiteur PD-1/PD-L1 ou PD-1 plus inhibiteur de CTLA-4 en association, ou PD-L1 + inhibiteur du VEGF en association plus chimiothérapie versus chimiothérapie, placebo plus chimiothérapie, ou inhibiteur du VEGF, placebo et chimiothérapie	Survie sans progression : hommes : 0,60 (0,55-0,66) ; femme : 0,56 (0,44–0,70)

Tableau 3: Méta-analyses récentes examinant les différences entre les sexes dans l'efficacité des ICI dans le traitement du CNPC

## VI. Evolution et survie

L'évolution du cancer du poumon, même parmi les mêmes types histologiques, stades cliniques et modèles moléculaires similaires, est très différente et imprévisible. Les facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du poumon sont constamment étudiés. L'observation clinique et les données épidémiologiques justifient notre attention particulière portée à la particularité du cancer du poumon chez la femme [125].

La compréhension du cancer du poumon chez les femmes conclut généralement à un pronostic favorable par rapport à leurs homologues masculins. De 1999 à 2019 aux États-Unis, les femmes atteintes d'un cancer du poumon avaient systématiquement des taux de mortalité standardisés selon l'âge inférieurs à ceux des hommes. En fait, en tenant compte de l'âge, des antécédents de tabagisme, du stade au moment du diagnostic et de l'histologie, les femmes présentent des taux de survie supérieurs.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Les données SEER révèlent que les hommes ont une survie significativement pire que les femmes à tous les stades définis dans la 8e édition du système de stadification des tumeurs, ganglions et métastases, la plus grande disparité étant notée au stade précoce de la maladie à 1 et 5 ans de suivi.

Par rapport aux hommes, les femmes sont plus susceptibles d'être diagnostiquées à des stades précoces, de ne jamais fumer et d'avoir une histologie d'adénocarcinome. La période pendant laquelle un patient est asymptomatique de la maladie mais où le cancer du poumon est détectable par imagerie était de 4,48 ans pour les hommes, contre 6,01 ans pour les femmes. Cela indique que les femmes sont plus susceptibles de recevoir un diagnostic d'adénocarcinome, dont la croissance est généralement plus lente, offrant ainsi de plus grandes possibilités de diagnostic à un stade précoce. En outre, la majeure partie du risque excessif de décès chez les hommes diagnostiqués avec un cancer du poumon peut être attribuée à des facteurs pronostiques connus, notamment les caractéristiques des patients, les données démographiques et de mode de vie, ainsi que des facteurs liés à la tumeur et au traitement. En ajustant ces facteurs prédictifs, Yu et al. ont pu montrer une réduction du risque de décès de HR 1,33 à 1,06 (IC à 95 % : 0,96–1,18 ; P = 0,26), obtenant ainsi une différence non significative du risque de décès entre les hommes et les femmes. Environ 50 % du risque excessif de décès provenait de facteurs liés au traitement, en particulier la chirurgie, le traitement systémique ou la radiothérapie dans les 6 mois suivant le diagnostic. Cette revue se concentrera sur les différences fondées sur le sexe dans les résultats de la chirurgie, la prise en charge privilégiée de la maladie précoce et les traitements [141].

### *Impact de l'arrêt du tabac*

Une étude prospective a évalué les bénéfices d'un arrêt prolongé du tabac à différents âges auprès de 1,3 million de femmes et a révélé que les femmes qui ont fumé des cigarettes tout au long de leur vie adulte ont un taux de mortalité global 3 fois supérieur à celui des femmes du même âge qui n'ont jamais fumé ou qui ont arrêté bien avant. Moyen-Âge. La surmortalité est principalement due aux maladies liées au tabagisme [20].

## **CONCLUSION**

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

L'incidence croissante du cancer du poumon chez les non-fumeurs et les jeunes femmes nécessite une meilleure compréhension des facteurs sexuels de la maladie.

Bien que les mécanismes biologiques spécifiques qui expliqueraient ce phénomène n'aient pas encore été décrits. Cette différence est probablement une combinaison de facteurs environnementaux et de facteurs biologiques innés qui travaillent ensemble dans le processus de la maladie, et les femmes continuent d'être sous-représentées dans les essais cliniques sur le traitement du cancer du poumon. Des essais contrôlés randomisés avec des bras de contrôle uniformes sont nécessaires pour véritablement optimiser les schémas thérapeutiques avec de nouvelles thérapies systémiques.

D'un point de vue pratique, les cliniciens doivent reconnaître que les lignes directrices actuelles en matière de dépistage ne reflètent pas l'évolution démographique observée dans les nouveaux diagnostics de cancer du poumon. Des recherches plus approfondies sur les différences spécifiques au sexe dans le cancer du poumon augmenteront non seulement la proportion de patients diagnostiqués à un stade précoce, mais généreront également des modalités de traitement basées sur le sexe.

## REFERENCES

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

- [ 1 ]. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2022;71:209–49. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
- [ 2 ]. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Statistiques sur le cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2022; Esaïe 72 :7-33. DOI : 10.3322/CAAC.21708. [PubMed] [Réf. croisée]
- [ 3 ]. U.S. Cancer Statistics Working Group. U.S. Cancer Statistics Data Visualizations Tool, based on 2022 submission data (1999-2020): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute. 2023. Accessed January 5, 2024. Available online: <https://www.cdc.gov/cancer/dataviz>
- [ 4 ]. Cancer Facts & Figures 2023. Atlanta: American Cancer Society, Inc.; 2022. Accessed January 9, 2024. Available online: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf>
- [ 5 ]. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers — a different disease. *Nat Rev Cancer.* 2018;7:778–90
- [ 6 ]. Cho J, Choi SM, Lee J, Lee CH, Lee SM, Kim DW, et al. Proportion and clinical features of never-smokers with non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer.* 2022;36:20.
- [ 7 ]. Meza R, Meernik C, Jeon J, et al. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *PLoS One* 2015;10:e0121323. [Crossref] [PubMed]
- [ 8 ]. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32:605-44. [Crossref] [PubMed]
- [ 9 ]. Ragavan MV, Patel MI. Understanding sex disparities in lung cancer incidence: are women more at risk? *Lung Cancer Manag* 2020;9:LMT34. [Crossref] [PubMed]
- [ 10 ]. INCa. 2018. Les cancers - les poumons. <https://www.e-cancer.fr/>.
- [ 11 ]. Collège français des pathologistes 2019
- [ 12 ]. Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2014
- [ 13 ]. National des Enseignants en Cancérologie (CNEC) 2019).
- [ 14 ]. IARC. 2020. Global cancer observatory
- [ 15 ]. \_Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Statistiques mondiales sur le cancer 2018 : estimations GLOBOCAN de l'incidence et de la mortalité dans le monde pour 36 cancers dans 185 pays. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492> .
- [ 16 ]. \_Delafosse P, Defossez G, Molinié F, Marrer E, D’Almeida T. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim; 2019. p. 150–74. 3.
- [ 17 ]. \_Guignard R, Beck F, Wilquin JL, Andler R, Nguyen-Thanh V, Richard JB, et al. La consommation de tabac en France et son évolution: résultats du Baromètre santé 2014. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(17–18):281-8. 4.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

- [ 18 ]. Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel RL, Fedewa SA, Islami F, et al. Higher lung Cancer incidence in young women than young men in the United States. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1999–2009. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715907>.
- 
- [ 19 ]. Yu Fu 1, Jun Liu 2, Yan Chen 3, Zhuo Liu 4, Hongbo Xia 4, Haixia Xu 4 Gender disparities in lung cancer incidence in the United States during 2001-2019 DOI: 10.1038/s41598-023-39440-8 août 2023
- [ 20 ]. Cancer du poumon chez la femme : une épidémie moderne Christina R. MacRosty FAIRE un,M. Patricia Rivera MD b <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.005>
- [ 21 ]. Domagała-Kulawik J. Lung cancer. In 100 years of monograph by Issak Adler. *Pneumonol Alergol Pol* 2012;80:581-2. [PubMed] [Google Scholar]
- [ 22 ]. Classics in oncology. Primary malignant growths of the lung. Isaac A. Adler, A.M., M.D. *CA Cancer J Clin* 1980;30:295-301. 10.3322/canjclin.30.5.295 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [ 23 ]. Rich A, Baldwin D, Alfageme I, et al. Achieving Thoracic Oncology data collection in Europe: a precursor study in 35 Countries. *BMC Cancer* 2018;18:1144. 10.1186/s12885-018-5009-y [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [ 24 ] Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32:605-44. 10.1016/j.ccm.2011.09.001 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [ 25 ] World Health Organization. Lung cancer. 2023. Accessed July 25, 2023. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>
- [ 26 ] Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2017;18:1713. [Crossref] [PubMed]
- [ 27 ] Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* 2020;41:1-24. [Crossref] [PubMed]
- [ 28 ] Ragavan MV, Patel MI. Understanding sex disparities in lung cancer incidence: are women more at risk? *Lung Cancer Manag* 2020;9:LMT34. [Crossref] [PubMed]
- [ 29 ] Song MA, Benowitz NL, Berman M, et al. Cigarette Filter Ventilation and its Relationship to Increasing Rates of Lung Adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:djx075. [Crossref] [PubMed]
- [ 30 ] Mederos N, Friedlaender A, Peters S, et al. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. *ESMO Open* 2020;5:e000796. [Crossref] [PubMed]
- [ 31 ] Meza R, Meernik C, Jeon J, et al. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *PLoS One* 2015;10:e0121323. [Crossref] [PubMed]
- [ 32 ] Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. 1997. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 80:382-388.
- [ 33 ] Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW, Jr. 1997. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:1580-1586
- [ 34 ] Belani CP, Marts S, Schiller J, Socinski MA. 2007. Women and lung cancer: Epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research. *Lung Cancer* 55:15-23.
- [ 35 ] Ernster VL. 1996. Female lung cancer. *Annu Rev Public Health* 17:97-114.
- [ 36 ] Khuder SA. 2001. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: A metaanalysis. *Lung Cancer* 31:139-148.

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

- [ 37] Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB. 1993. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 138:281- 293.
- [ 38] Seki T, Nishino Y, Tanji F, Maemondo M, Takahashi S, Sato I, et al. 2013. Cigarette smoking and lung cancer risk according to histologic type in japanese men and women. *Cancer Sci* 104:1515-1522.
- [ 39] Becklake MR, Kauffmann F. 1999. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* 54:1119-1138.
- [ 40] Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. 2004. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 96:826-834
- [ 41] De Matteis S, Consonni D, Pesatori AC, Bergen AW, Bertazzi PA, Caporaso NE, et al. 2013. Are women who smoke at higher risk for lung cancer than men who smoke? *Am J Epidemiol* 177:601-612.
- [ 42] Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. 2008. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: Analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 9:649-656.
- [ 43] Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann HE. 2003. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 32:263-271.
- [ 44] O'Keeffe LM, Taylor G, Huxley RR, Mitchell P, Woodward M, Peters SAE. 2018. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: A systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 8:e021611.
- [ 45] Yu Y, Liu H, Zheng S, Ding Z, Chen Z, Jin W, et al. 2014. Gender susceptibility for cigarette smokingattributable lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 85:351-360.
- [ 46] Donington JS, Colson YL. 2011. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 23:137-145.
- [ 47] Papadopoulos A, Guida F, Cenee S, Cyr D, Schmaus A, Radoi L, et al. 2011. Cigarette smoking and lung cancer in women: Results of the french icare case-control study. *Lung Cancer* 74:369-377.
- [ 48] 15. Jemal A, Ma J, Siegel RL. Incidence of Lung Cancer among Young Women. *N Engl J Med* 2018;379:990-1. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [ 49] 16. Henley SJ, Gallaway S, Singh SD, et al. Lung Cancer Among Women in the United States. *J Womens Health (Larchmt)* 2018;27:1307-16. 10.1089/jwh.2018.7397 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [ 50] 17. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e1S-29S. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [ 51] 19. Jamal A, King BA, Neff LJ, et al. Current Cigarette Smoking Among Adults - United States, 2005-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1205-11. 10.15585/mmwr.mm6544a2 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [ 52] 20. Giovino GA, Mirza SA, Samet JM, et al. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet* 2012;380:668-79. 10.1016/S0140-6736(12)61085-X [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [ 53] 18. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1672-94. 10.1093/jnci/djn389 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [ 54] 21. Jassem J, Przewozniak K, Zatonski W. Tobacco control in Poland-successes and challenges. *Transl Lung Cancer Res* 2014;3:280-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

- [ 55] IARC. 2004. Tobacco smoke and involuntary smoking. (iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, no. 83.). Lyon, France:IARC.
- [ 56] IARC. 2012. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 e. A review of human carcinogens. 2012/12/01 ed.
- [ 57] Taylor R, Najafi F, Dobson A. 2007. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: Effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 36:1048-1059.
- [ 58] Kurahashi N, Inoue M, Liu Y, Iwasaki M, Sasazuki S, Sobue T, et al. 2008. Passive smoking and lung cancer in japanese non-smoking women: A prospective study. *Int J Cancer* 122:653-657.
- [ 59] IARC. 2016. Outdoor air pollution (iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 109. Lyon, France:IARC
- [ 60] Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. 2014. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 122:906-911.
- [ 61] Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. 2013. Air pollution and lung cancer incidence in 17 european cohorts: Prospective analyses from the european study of cohorts for air pollution effects (escape). *The Lancet Oncology* 14:813-822.
- [ 62] Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. 2006. A combined analysis of north american case-control studies of residential radon and lung cancer. *J Toxicol Environ Health A* 69:533-597.
- [ 63] Marant Micallef C, Shield KD, Vignat J, Baldi I, Charbotel B, Fervers B, et al. 2019. Cancers in france in 2015 attributable to occupational exposures. *Int J Hyg Environ Health* 222:22-29.
- [ 64] Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. 2013. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the north american insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 188:90-96
- [ 65] Clément-Duchêne C, Vignaud JM, Stoufflet A, et al. Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors. *Lung Cancer* 2010;67:144-50. [Crossref] [PubMed]
- [ 66] Baiu I, Titan AL, Martin LW, et al. The role of gender in non-small cell lung cancer: a narrative review. *J Thorac Dis* 2021;13:3816-26. [Crossref] [PubMed]
- [ 67] Atramont A, Guida F, Mattei F, Matrat M, Cenée S, Sanchez M, et al. 2016. Professional cleaning activities and lung cancer risk among women: Results from the icare study. *J Occup Environ Med* 58:610-616.
- [ 68] Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A. 2009. Risk of cancer among hairdressers and related workers: A meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 38:1512-1531.
- [ 69] Yim S.-H., Chung Y.-J. Épidémiologie moléculaire du cancer du poumon chez la femme. *Cancers*. 2011 ; 3 : 1861-1876. est ce que je: 10.3390/cancers3021861. [ [Article gratuit PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
- [ 70]. Kligerman S., White C. Épidémiologie du cancer du poumon chez la femme : facteurs de risque, survie et dépistage. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011 ; 196 : 287-295. est ce que je: 10.2214/AJR.10.5412. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
- [ 71]. Berardi R., Verdecchia L., Paolo MDP, Giampieri R., Scartozzi M., Pierantoni C., Bianconi M., Mazzanti P., Cascinu S. Les femmes et le cancer du poumon : profilage clinique et moléculaire comme élément déterminant du traitement décisions : une revue de la littérature. *Critique. Révérénd Oncol. Hématol.* 2009 ; 69 : 223-236. est ce que je: 10.1016/j.critrevonc.2008.06.008. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
- [ 72] Chen G.-F., Ronis MJJ, Ingelman-Sundberg M., Badger TM Régulation hormonale du cytochrome microsomal P4502E1 et de la P450 réductase dans le foie et les reins de rat. *Xénobiotique.* 1999 ; 29 : 437-451. est ce que je: 10.1080/004982599238461. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
- [ 73] Mollerup S., Ryberg D., Hewer A., Phillips DH, Haugen A. Différences sexuelles dans l'expression

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

pulmonaire du CYP1A1 et les niveaux d'adduits à l'ADN chez les patients atteints d'un cancer du poumon. *Cancer Rés.* 1999 ; 59 : 3317-3320. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[74] Chakraborty S., Ganti AK, Marr A., Batra SK Cancer du poumon chez la femme : rôle des œstrogènes. *Expert Rev. Respir. Méd.* 2010 ; 4 : 509-518. est ce que je : 10.1586/ers.10.50. [ [Article gratuit PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[75]. Pogun S., Yararbas G. Différences sexuelles dans l'action de la nicotine. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009 ; 192 : 261-291. est ce que je: 10.1007/978-3-540-69248-5\_10. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[76] Chenoweth MJ, Cox LS, Nollen NL, Ahluwalia JS, Benowitz NL, Lerman C., Knight J., Tyndale RF Analyses de la génétique des biomarqueurs du métabolisme de la nicotine stratifiées par sexe chez les Américains africains et européens. *Sci. Représentant* 2021 ; 11 :19572. est ce que je: 10.1038/s41598-021-98883-z. [ [Article gratuit PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[77] Uchida K., Kojima A., Morokawa N., Tanabe O., Anzai C., Kawakami M., Eto Y., Yoshimura K. Expression des transcrits d'ARNm du peptide libérant la progastrine et du récepteur du peptide libérant la gastrine dans les cellules tumorales des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules. *J. Cancer Rés. Clin. Oncol.* 2002 ; 128 : 633-640. est ce que je: 10.1007/s00432-002-0392-8. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[78]. Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, Tirpak DL, Davis ALG, Luketich JD, Siegfried JM Expression spécifique au sexe du récepteur peptidique libérant la gastrine : relation avec les antécédents de tabagisme et le risque de cancer du poumon. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000 ; 92 : 24-33. est ce que je: 10.1093/jnci/92.1.24. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[79]. Yuan Y., Liu L., Chen H., Wang Y., Xu Y., Mao H., Li J., Mills GB, Shu Y., Li L. et al. Caractérisation complète des différences moléculaires dans le cancer entre les patients masculins et féminins. *Cellule cancéreuse.* 2016 ; 29 : 711-722. est ce que je: 10.1016/j.ccell.2016.04.001. [ [Article gratuit PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[80]. Lauren May,1 Kathryn montre,2 Patrick Nana-Sinkam,3 Howard Li,3 et Joseph W. Landry1Différences entre les sexes dans le cancer du poumon DOI : 10.3390/cancers15123111 juin 2023

[81]. North CM, Christiani DC. Women and lung cancer: what's new? *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 25: 87–94. doi:10.1053/j.semtcvs.2013.05.002CrossRefPubMedGoogle Scholar

[82]. MacRosty CR, Rivera MP. Lung cancer in women: a modern epidemic. *Clin Chest Med* 2020; 41: 53–65. doi:10.1016/j.ccm.2019.10.005Google Scholar

[83]. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, et al. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7: 220–233. doi:10.21037/tlcr.2018.05.06 CrossRefPubMedGoogle Scholar

[84]. Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women *Cancer Res* 2001; 61: 2799–2803. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar

[85]. Bae J-M, Kim EH. Human papillomavirus infection and risk of lung cancer in never-smokers and women: an 'adaptive' meta-analysis. *Epidemiol Health* 2015; 37: e2015052. doi:10.4178/epih/e2015052 Google Scholar

[86]. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011; 6: e17479. doi:10.1371/journal.pone.0017479 CrossRefPubMedGoogle Scholar

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

- [87]. Tamura A, Hebisawa A, Kusaka K, et al. Relationship between lung cancer and *Mycobacterium avium* complex isolated using bronchoscopy. *Open Respir Med J* 2016; 10: 20–28. doi:10.2174/1874306401610010020 Google Scholar
- [88]. Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, Lei S, Metayer C, Wang W, et al. 2003. Menstrual and reproductive factors and risk of lung cancer among chinese women, eastern gansu province, 1994-1998. *J Epidemiol* 13:22-28.
- [89]. Denholm R, Schuz J, Straif K, Stucker I, Jockel KH, Brenner DR, et al. 2014. Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 190:549-559.
- [90]. Rosenberger A, Bickeboller H, McCormack V, Brenner DR, Duell EJ, Tjonneland A, et al. 2012. Asthma and lung cancer risk: A systematic investigation by the international lung cancer consortium. *Carcinogenesis* 33:587-597.
- [91]. Taioli E., Wynder EL Re : Facteurs endocriniens et adénocarcinome du poumon chez la femme. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 1994 ; 86 : 869-870. est ce que je: 10.1093/jnci/86.11.869. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
- [92]. Nakaya M., Tachibana H., Yamada K. Effet des œstrogènes sur la population cellulaire productrice d'interféron gamma des splénocytes de souris. *Biosci. Biotechnologie. Biochimie.* 2006 ; 70 : 47-53. est ce que je: 10.1271/bbb.70.47. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
- [93]. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A, Carzoglio JC. 1998. Dietary sugar and lung cancer: A case-control study in uruguay. *Nutr Cancer* 31:132-137.
- [94]. Fakhri G, Al Assaad M, Tfayli A. 2020. Association of various dietary habits and risk of lung cancer: An updated comprehensive literature review. *Tumori*:300891619900675.
- [95]. Lee T, Gany F. 2013. Cooking oil fumes and lung cancer: A review of the literature in the context of the u.S. Population. *J Immigr Minor Health* 15:646-652.
- [96]. Hessol NA, Seaberg EC, Preston-Martin S, Massad LS, Sacks HS, Silver S, et al. 2004. Cancer risk among participants in the women's interagency hiv study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 36:978-985.
- [97]. Levine AM, Seaberg EC, Hessol NA, Preston-Martin S, Silver S, Cohen MH, et al. 2010. Hiv as a risk factor for lung cancer in women: Data from the women's interagency hiv study. *J Clin Oncol* 28:1514-1519.
- [98]. Cheng YW, Chiou HL, Chen JT, Chou MC, Lin TS, Lai WW, et al. 2004. Gender difference in human papillomavirus infection for non-small cell lung cancer in taiwan. *Lung Cancer* 46:165-170.
- [99]. 30. Hannah MF, Bajic VB, Klein SL Différences sexuelles dans la reconnaissance et les réponses antivirales innées au virus Séoul chez les rats norvégiens. *Comportement cérébral. Immunisé.* 2008 ; 22 : 503-516. est ce que je: 10.1016/j.bbi.2007.10.005. [ Article gratuit PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
- [100]. 31. Klein SL, Jedlicka A., Pekosz A. Les X et Y des réponses immunitaires aux vaccins viraux. *Lancet Infecter. Dis.* 2010 ; 10 : 338-349. est ce que je: 10.1016/S1473-3099(10)70049-9. [ Article gratuit PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
- [101]. 32. Klein SL, Flanagan KL Différences sexuelles dans les réponses immunitaires. *Nat. Révérend Immunol.* 2016 ; 16 : 626-638. est ce que je: 10.1038/nri.2016.90. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
- [102]. 33. Ishibashi H., Suzuki T., Suzuki S., Niikawa H., Lu L., Miki Y., Moriya T., Hayashi S.-I., Handa M., Kondo T. et al. Récepteur de progestérone dans le cancer du poumon non à petites cellules : un facteur pronostique puissant et une cible possible pour le traitement endocrinien. *Cancer Rés.* 2005 ; 65 : 6450-6458. est ce que je: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3087. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
- [103]. 34. Butts CL, Shukair SA, Duncan KM, Bowers E., Horn J., Belyavskaya E., Tonelli L., Sternberg EM La progestérone inhibe les cellules dendritiques matures de rat de manière médiée par les récepteurs. *Int. Immunol.* 2007 ; 19 : 287-296. est ce que je: 10.1093/intimm/dxl145. [ PubMed ]

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

[ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[104]. 35. Arruvito L., Giulianelli S., Flores AC, Paladino N., Barboza M., Lanari C., Fainboim L. Les cellules NK exprimant un récepteur de progestérone sont sensibles à l'apoptose induite par la progestérone. *J. Immunol.* 2008 ; 180 : 5746-5753. est ce que je: 10.4049/jimmunol.180.8.5746. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[105]. 36. Menzies FM, Henriquez FL, Alexander J., Roberts CW Inhibition sélective et augmentation de l'activation alternative des macrophages par la progestérone. *Immunologie.* 2011 ; 134 : 281-291. est ce que je: 10.1111/j.1365-2567.2011.03488.x. [ [Article gratuit PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[106]. Vavalà T, Catino A, Pizzutilo P, et al. Gender Differences and Immunotherapy Outcome in Advanced Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22:11942. [Crossref] [PubMed]

[107]. Peng J, Xu X, Mace BE, et al. Estrogen metabolism within the lung and its modulation by tobacco smoke. *Carcinogenesis* 2013;34:909-15. [Crossref] [PubMed]

[108]. Li Y, Hecht SS. Metabolic Activation and DNA Interactions of Carcinogenic N-Nitrosamines to Which Humans Are Commonly Exposed. *Int J Mol Sci* 2022;23:4559. [Crossref] [PubMed]

[109]. Skjefstad K, Richardsen E, Donnem T, et al. The prognostic role of progesterone receptor expression in non-small cell lung cancer patients: Gender-related impacts and correlation with disease-specific survival. *Steroids* 2015;98:29-36. [Crossref] [PubMed]

[110]. Stabile LP, Dacic S, Land SR, et al. Combined analysis of estrogen receptor beta-1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clin Cancer Res* 2011;17:154-64. [Crossref] [PubMed]

[111]. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2019;116:135-70. [Crossref] [PubMed]

[112]. Xu L, Wang L, Cheng M. Identification of genes and pathways associated with sex in Non-smoking lung cancer population. *Gene* 2022;831:146566. [Crossref] [PubMed]

[113]. Nabi H, Provencher L, Diorio C RE. Smoking, Sex, and Non-Small Cell Lung Cancer: Steroid Hormone Receptors in Tumor Tissue (S0424). *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1422-3. [Crossref] [PubMed]

[114]. Dubois C, Rocks N, Blacher S, et al. Lymph/angiogenesis contributes to sex differences in lung cancer through oestrogen receptor alpha signalling. *Endocr Relat Cancer* 2019;26:201-16. [Crossref] [PubMed]

[115]. Caetano MS, Hassane M, Van HT, et al. Sex specific function of epithelial STAT3 signaling in pathogenesis of K-ras mutant lung cancer. *Nat Commun* 2018;9:4589. [Crossref] [PubMed]

[116]. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, et al. The Immune Landscape of Cancer. *Immunity* 2018;48:812-830.e14. [Crossref] [PubMed]

[117]. Freudenstein D, Litchfield C, Caramia F, et al. TP53 Status, Patient Sex, and the Immune Response as Determinants of Lung Cancer Patient Survival. *Cancers (Basel)* 2020;12:1535. [Crossref] [PubMed]

[118]. 5. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC, Marks RS, Jett JR, Aubry M.-C., Edell ES, Wampfler JA, Molina JR, Yang P. Différences entre les sexes dans la survie au cancer du poumon non à petites cellules : une analyse de 4 618 patients diagnostiqués entre 1997 et 2002. *Ann. Thorac. Surg.* 2004 ; 78 : 209-215 ; discussion 15. est ce que je : 10.1016/j.athoracsur.2003.11.021. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[119]. 6. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP Cancer du poumon chez la femme : analyse de la base de données nationale de surveillance, d'épidémiologie et de résultats

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

finaux. *Poitrine*. 2005 ; 127 : 768-777. est ce que je: 10.1378 / poitrine.127.3.768. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[120]. 7. Kinoshita FL, Ito Y., Morishima T., Miyashiro I., Nakayama T. Différences sexuelles dans la survie au cancer du poumon : tendances à long terme utilisant les données du registre du cancer basé sur la population à Osaka, au Japon. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2017 ; 47 : 863-869. est ce que je: 10.1093/jjco/hyx094. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[121]. 8. Alvarez AAR, Yuming S., Kothari J., Digumarthy SR, Byrne NM, Li Y., Christiani DC Disparités entre les sexes dans les taux de survie au cancer du poumon en fonction du statut de dépistage. *Cancer du poumon*. 2022 ; 171 : 115-120. est ce que je : 10.1016/j.lungcan.2022.07.015. [ [Article gratuit PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[122]. 9. Becker N., Motsch E., Trotter A., Heussel CP, Dienemann H., Schnabel PA, Kauczor H.-U., Maldonado SG, Miller AB, Kaaks R. et al. Réduction de la mortalité par cancer du poumon grâce au dépistage LDCT - Résultats de l'essai randomisé allemand LUSI. *Int. J. Cancer*. 2020 ; 146 : 1503-1513. est ce que je: 10.1002/ijc.32486. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[123]. 10. Bonney A., Malouf R., Marchal C., Manners D., Fong KM, Marshall HM, Irving LB, Manser R. Impact du dépistage par tomodensitométrie à faible dose (LDCT) sur la mortalité liée au cancer du poumon. *Système de base de données Cochrane. Rév.* 2022 ; 8 : CD013829. est ce que je: 10.1002/14651858.CD013829. [ [Article gratuit PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[124]. 11. Donington JS, Colson YL Différences de sexe et de genre dans le cancer du poumon non à petites cellules. *Semin. Thorac. Cardiovasculaire. Surg.* 2011 ; 23 : 137-145. est ce que je: 10.1053/j.semtcvs.2011.07.001. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[125] Joanna Domagala-Kulawik et Anna Trojnar Cancer du poumon chez la femme au 21ème siècle août 2020 PMID : 32944353

[126]. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Réduction de la mortalité par cancer du poumon grâce au dépistage par tomodensitométrie en volume dans un essai randomisé. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 503-513. doi :10.1056/NEJMoa1911793 PubMed (en anglais seulement) Google Scholar

[127]. Fedewa SA, Kazerooni EA, Studts JL, et al. Variation de l'état de la tomodensitométrie à faible dose pour le dépistage du cancer du poumon aux États-Unis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2021 ; 113 : 1044-1052. doi :10.1093/jnci/djaa170

[128]. Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Réduction de la mortalité par cancer du poumon par dépistage LDCT - Résultats de l'essai randomisé allemand LUSI. *Int J Cancer* 2020 ; 146 : 1503-1513. doi :10.1002/ijc.32486

[129] Meera Ragavan, Manali I. Patel L'évolution des différences fondées sur le sexe dans le cancer du poumon : une maladie distincte chez les femmes *Revue européenne de pneumologie* 2022 31 : 210100 ; DOI : 10.1183/16000617.0100-2021

[130] Chen T, Zhou F, Jiang W, Mao R, Zheng H, Qin L, et al. Age at diagnosis is a heterogeneous factor for non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis.* 2022;11:2251-66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31372262/>

[131] Liu M, Cai X, Yu W, Lv C, Fu X. Clinical significance of age at diagnosis among young non-small cell lung cancer patients under 40 years old: a population-based study. *Oncotarget*. 2022;6:44963.

[132] Tas F, Ciftci R, Kilic L, Karabulut S. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncol Lett*. 2022;6:1507-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24179550/>

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

[133] Flores R, Patel P, Alpert N, Pyenson B, Taioli E. Association of Stage Shift and Population Mortality Among Patients With Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open.* 2022;4:e2137508 e2137508. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2787247>

[134] Knight SB, Crosbie PA, Balata H, Chudziak J, Hussell T, Dive C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol.* 2022;7:170070 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878044/>

[135] Campling BG, Ye Z, Lai Y, Li L, Bar-Ad V, Werner-Wasik M, et al. Disparity in age at lung cancer diagnosis between current and former smokers. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022;145:1243–51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30830294/>

[136] Batel Blechter ,Jason YY Wong ,Li-Hsin Chien , Âge au moment du diagnostic du cancer du poumon chez les femmes par rapport aux hommes qui n'ont jamais fumé, selon la race et l'origine ethnique *British Journal of Cancer* ( 2024 )

[137] Bain C, Feskanich D, Speizer FE, et al. Taux de cancer du poumon chez les hommes et les femmes ayant des antécédents comparables de tabagisme. *J Natl Cancer Inst.* 2004 ; 96 : 826-834. doi :10.1093/jnci/djh143

---

[138] Marang-van de Mheen PJ, Smith GD, Hart CL, et al. Les femmes sont-elles plus sensibles au tabagisme que les hommes ? Résultats de l'étude de Renfrew et Paisley. *Int J Epidemiol* 2001 ; 30 : 787-792. doi :10.1093/ije/30.4.787

[139] Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, et al. Fréquence du cancer du poumon chez les non-fumeurs : une analyse de 13 cohortes et de 22 études de registre du cancer. *PLoS Med* 2008 ; 5 : E185. doi :10.1371/journal.pmed.0050185

Jennifer Rusmaully<sup>1</sup> , Nastassia Tvardik<sup>1</sup> , Diane Martin<sup>1</sup> , Régine Billmann<sup>1</sup> , Sylvie

[140] Cénée<sup>1</sup> , Martine Antoine<sup>2,3</sup> , Hélène Blons<sup>4,5</sup> , Pierre Laurent-Puig<sup>4,5</sup> , Jean Trédaniel<sup>6</sup> , Marie Wislez<sup>7,8</sup> , Isabelle Stücker<sup>1</sup> , Pascal Guénel<sup>1\*†</sup> and Loredana Radoï<sup>1,9†</sup> Risk of lung cancer among women in relation to lifetime history of tobacco smoking: a population-based case-control study in France (the WELCA study)

[141] Kaylan Gee <sup>1,2</sup> , Sai Yendamuri <sup>1,3</sup> Cancer du poumon chez les femmes : différences fondées sur le sexe par rapport aux hommes en termes d'épidémiologie, de biologie et de résultats : une revue narrative Vol 13, No 1 (31 janvier 2024)

[142] Mohammad A. ALQudah,<sup>un\*</sup> Mahmoud A. ALFaqih,<sup>b</sup> Shadi Hamouri,<sup>c</sup> Ala'a F. Al-Shaikh,<sup>d</sup> Épidémiologie et classification histopathologique du cancer du poumon : une étude de Jordanie, étude observationnelle rétrospective

[143] Yoshida Y, Murayama T, Sato Y, et al. Gender Differences in Long-Term Survival after Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64:507-14. [Crossref] [PubMed]

[144] Bugge A, Kongerud J, Brunborg C, et al. Gender-specific survival after surgical resection for early stage non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2017;56:448-54. [Crossref] [PubMed]

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

**[145]** Sachs E, Sartipy U, Jackson V. Sex and Survival After Surgery for Lung Cancer: A Swedish Nationwide Cohort. *Chest* 2021;159:2029-39. [Crossref] [PubMed]

**[146]** Population-Based Analysis of Sex-Dependent Risk Factors for Mortality in Thoracic Surgery for Lung Cancer. *Respiration* 2022;101:624-31. [Crossref] [PubMed]

**[147]** Tong BC, Kosinski AS, Burfeind WR Jr, et al. Sex differences in early outcomes after lung cancer resection: analysis of the Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:13-8. [Crossref] [PubMed]

**[148]** McGuire AL, McConechy MK, Melosky BL, et al. The Clinically Actionable Molecular Profile of Early versus Late-Stage Non-Small Cell Lung Cancer, an Individual Age and Sex Propensity-Matched Pair Analysis. *Curr Oncol* 2022;29:2630-43. [Crossref] [PubMed]

**[149]** National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2023. Accessed September 7, 2023. Available online: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

**[150]** Huang Y, Cho HJ, Stranger BE, et al. Sex dimorphism in response to targeted therapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer patients: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11:920-34. [Crossref] [PubMed]

## **LISTE DES FIGURES**

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Figure 1: Anatomie de l'arbre broncho-pulmonaire .....	19
Figure 2: Structure histologique d'une bronche et d'une bronchiole.....	19
Figure 3: Paroi alvéolaire.....	20
Figure 4: Taux d'incidence et de mortalité du cancer du poumon par sexe standardisés sur l'âge (population mondiale) par région .....	24
Figure 5: Évolution temporelle de l'incidence du cancer du poumon selon le sexe entre 2001 et 2019.....	25
Figure 6: Répartition du nombre de cas des cancers du poumon en fonction des classes d'âge et du sexe pour la période 2013-2017 .....	26
Figure 7: Distribution et incidence du cancer du poumon par tranche d'âge et par sexe (Rabat 2006-2008).....	27
Figure 8: Évolution des taux d'incidence standardisés sur la population mondiale du cancer du poumon par type histologique, selon le sexe, entre 1990 et 2018 en France.....	29
Figure 9: Variation temporelle de l'incidence ajustée en fonction de l'âge du cancer du poumon chez les hommes et les femmes selon le type histologique au cours de 2001-2019.....	29
Figure 10: Le ratio femmes/hommes du taux d'incidence standardisé selon l'âge en 2018 par rapport à 2008 dans les différentes parties du monde. Les flèches montrent une tendance croissante de ce rapport .....	30
Figure 11: Œstrogène dans l'adénocarcinome du poumon. La source d'œstrogène dans l'environnement pulmonaire provient de la circulation (B) ou est produite localement (A).....	40
Figure 12: Résumé des facteurs de risques exogènes et endogènes uniques, des considérations de dépistage et des différents résultats auxquelles les femmes atteintes d'un cancer du poumon sont confrontées par rapport aux hommes .....	41

## **LISTE DE GRAPHIQUES**

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Graphique 1: Distribution de la population étudiée selon l'âge .....	53
Graphique 2: Antécédents des patientes.....	54
Graphique 3: Symptômes cliniques rapportés par les patientes .....	55
Graphique 4: Répartition des patientes selon le score de performance statuts .....	56
Graphique 5: localisation de la tumeur au scanner thoracique.....	57
Graphique 6: Différents aspects scannographiques .....	57
Graphique 7: Moyens de confirmation histologique .....	60
Graphique 8: répartition des patientes en fonction des types histologiques.....	61
Graphique 9: Localisation des métastases .....	62
Graphique 10: Différentes modalités de prise en charge thérapeutique .....	63

## **LISTE DE TABLEAUX**

## Particularités du cancer broncho-pulmonaire chez la femme

Tableau 1: Classification histologique des cancers du poumon OMS EMC 2024.....	23
Tableau 2: Age moyen au moment du diagnostic du CBP .....	70
Tableau 3: Méta-analyses récentes examinant les différences entre les sexes dans l'efficacité des ICI dans le traitement du CNPC.....	87

# ANNEXES

## Fiche d'exploitation

### *Données anamnestiques :*

**Age :** \_\_\_\_\_

**Antécédants :** \_\_\_\_\_

Tabac :  Oui  Non

Exposition :  Oui  Non

Néoplasie :  Oui  Non

Tares:  Oui  Non

Autres : \_\_\_\_\_

### *Données cliniques :*

**Symptomatologie** \_\_\_\_\_

#### **respiratoire :**

Asymptomatique :  Oui  Non

Toux :  Oui  Non

Dyspnée :  Oui  Non

Hémoptysie :  Oui  Non

Douleur thoracique :  Oui  Non

**Symptomess extrarespiratoires :** \_\_\_\_\_

*Délai de consultation :* \_\_\_\_\_

### *Examen clinique :*

OMS  0  1  2  3  4

**Examen pleuropulmonaire :** Normal  Oui  Non

Syndrome de condensation  Oui  Non

Syndrome d'épanchement pleural  Oui  Non

**Examen des autres appareils** \_\_\_\_\_

*TDM thoracique*

**Localisation :** Droite  Oui  Non  
Gauche  Oui  Non

**Type de lésion :**

Masse  Nodule  Foyer de condensation  Lésion excavée

*Moyens de confirmation histologique*

**Endoscopie bronchique** : Normale  Bourgeon  Sténose  Epaissement

**Biopsie transpariétale échoguidée :**  Oui  Non

**Biopsie transpariétale scanno-guidée :**  Oui  Non

**Biopsie d'un autre site :**  Oui  Non

**Exérèse chirurgicale :**  Oui  Non

*Type histologique*

Adénocarcinome  Carcinome épidermoïde  Carcinome à petite cellule   
Carcinome sarcomatoïde  Carcinoïde  CNPC

*Recherche mutationnelle :* EGFR  Oui  Non  
ALK  Oui  Non

*Classification TNM :* \_\_\_\_\_

*Prise en charge thérapeutique :*

Chirurgie  Oui  Non  
Chimiothérapie  Oui  Non  
Radiothérapie  Oui  Non

***Évolution***

Régression

Progression

Stabilisation

Décès