



Facteurs de risque des cancers bronchiques : tabac, expositions professionnelle et environnementale

Urban T, Hureauux J, Justeau G, de Chabot G, CHU Angers

Pas de liens d'intérêts avec le tabac, l'industrie du tabac ou la e-cigarette

Découverte d'un cancer bronchique :

- *Bilan diagnostique*
- *Bilan extension*
- *Bilan pré-thérapeutique*
- **Bilan étiologique :**
 - **Fumez (avez-vous fumé) ?**

umée de tabac

Monde	Tabac	
Homme	85%	
Femme	53%	Asie, ADK



- Ferlay J et al. 2008. Int J Cancer 2010
- Parkin DM. CA Cancer J Clin 2005
- Toh CK. J Clin Oncol 2006
- Ferlay J et al. Int J Cancer 2010
- Couraud S. Eur Respir J 2012

Chest
Volume 128, Issue 1, July 2005, Pages 452-462

ELSEVIER

Selected Reports

Clinical Features of 5,628 Primary Lung Cancer Patients:
Experience at Mayo Clinic From 1997 to 2003

Yang, Ping MD, PhD^{a, g, h}, Allen, Mark S. MD^b, Aubry, Marie C. MD^c, Wampfler, Jason A. MD^d, Marks, Randolph S. MD^e, Edell, Eric S. MD^f, Thibodeau, Stephen PhD^g, Adjei, Alex A. MD, PhD^h, Jett, James MD^h, Deschamps, Claude MD^h

Fumeurs actifs : 25%
Ex-fumeurs : 60%
Non fumeurs : 15%

Non fumeur : moins de 100 cigarettes par vie ...

Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis

Sadik A. Khuder *

Medical College of Ohio, 3120 Glendale Ave., Toledo, OH 43614-5809, USA

Received 28 March 2000; received in revised form 26 June 2000; accepted 27 June 2000

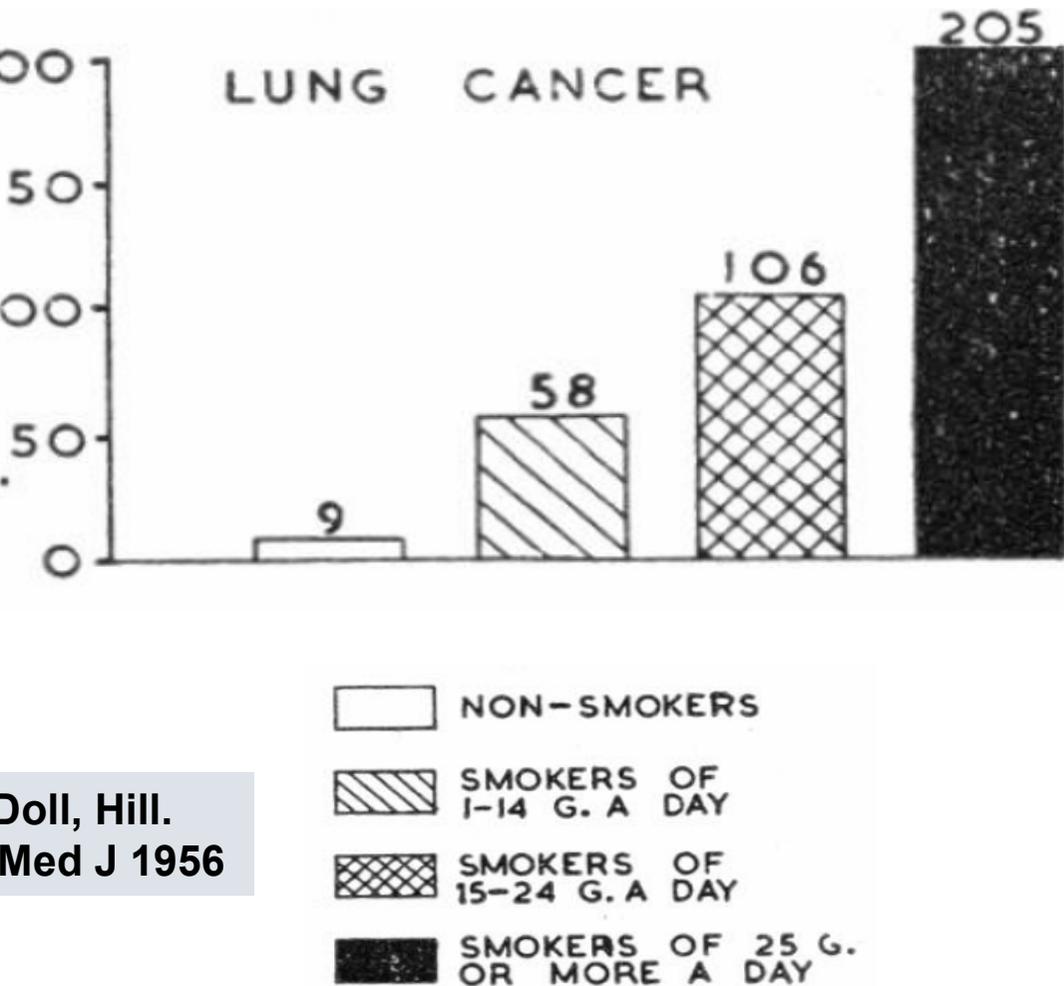
**Toutes histologies
CPC > EPI > ADK**

Table 3
Combined estimates of relative risk of lung cancer according to smoking status and gender

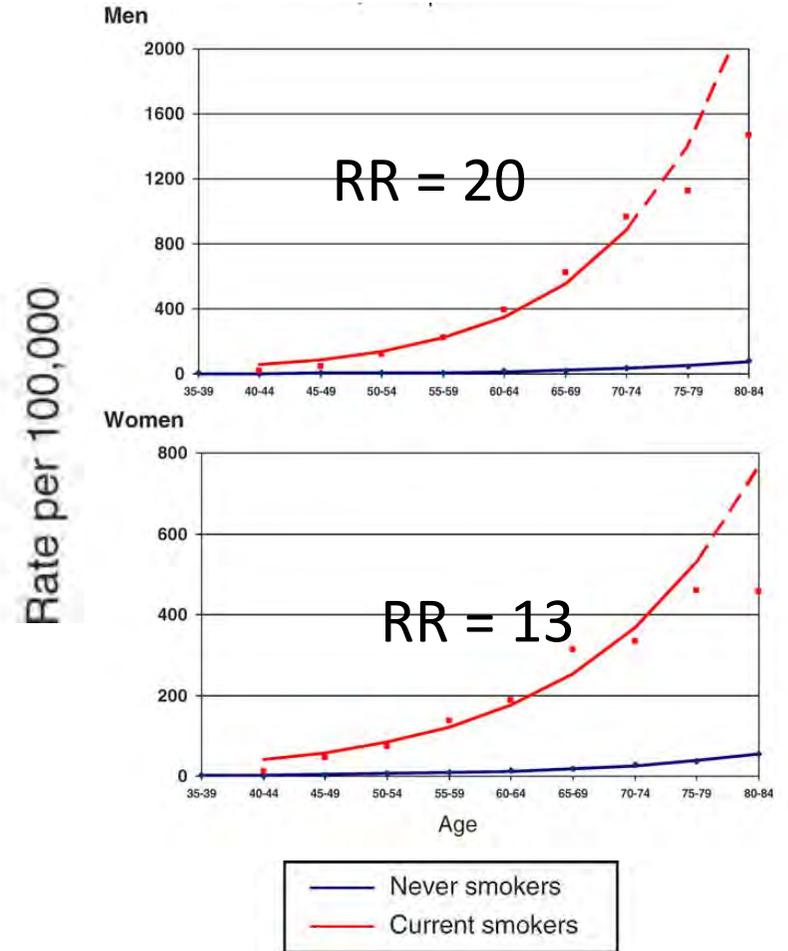
	No. of studies	Ever smoker		Current smoker		Ex-smoker	
		OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
<i>SQC</i>							
Men	19	11.3	8.11–15.3	19.9	12.2–32.4	10.4	6.98–15.4
Women	16	14.6	9.90–21.4	29.5	22.0–39.5	12.9	7.09–23.4
<i>SCLC</i>							
Men	18	9.90	7.72–12.7	20.3	12.1–34.2	8.17	6.54–10.2
Women	12	25.5	13.5–48.2	79.9	37.4–170.5	29.9	22.4–39.8
<i>ADC</i>							
Men	21	3.88	2.78–5.42	7.48	3.97–14.1	5.72	2.76–11.8
Women	17	3.42	2.28–5.15	8.15	5.18–12.8	3.26	1.38–7.71
<i>LGC</i>							
Men	8	6.71	4.12–10.9	10.3	4.05–26.0	6.54	3.46–12.4
Women	7	8.09	5.15–12.7	–	–	–	–

Risque de cancer bronchique

la quantité de tabac



Doll, Hill.
Med J 1956



Et à la durée du tabagisme

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY NOVEMBER 10 1956

LUNG CANCER AND OTHER CAUSES OF DEATH IN RELATION TO SMOKING

A SECOND REPORT ON THE MORTALITY OF BRITISH DOCTORS

BY

RICHARD DOLL, M.D., M.R.C.P.

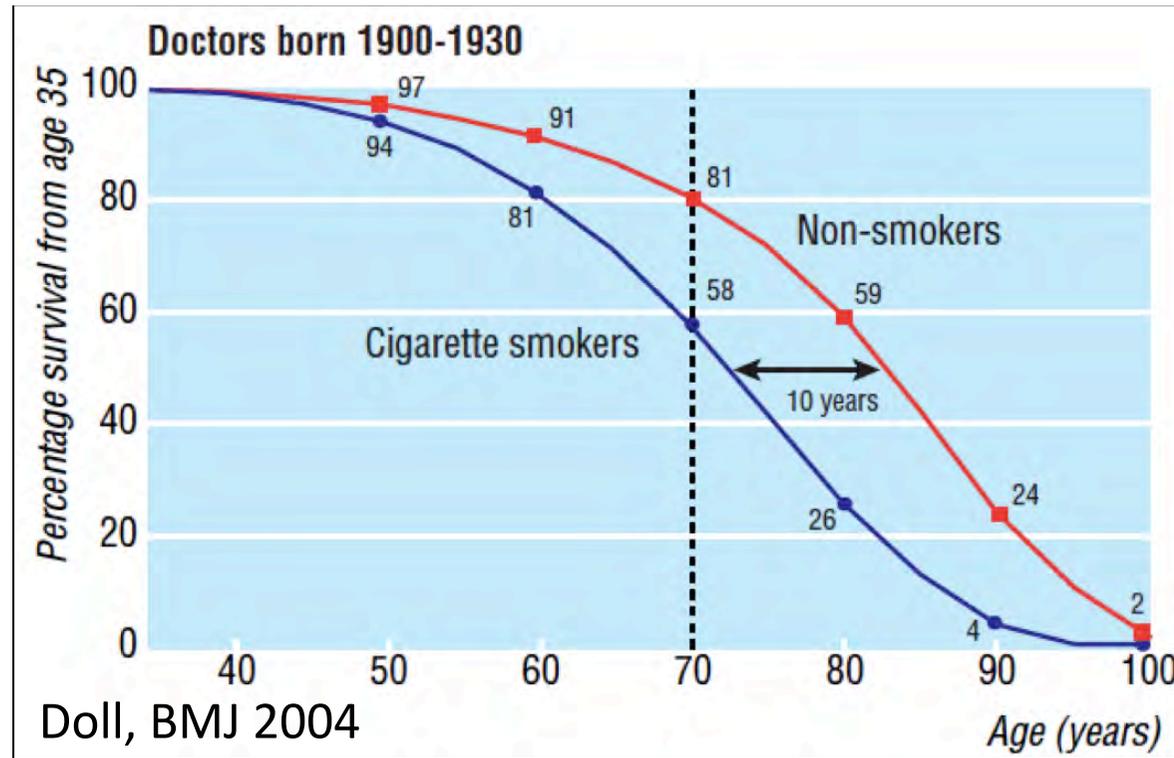
Member of the Statistical Research Unit of the Medical Research Council

AND

A. BRADFORD HILL, C.B.E., F.R.S.

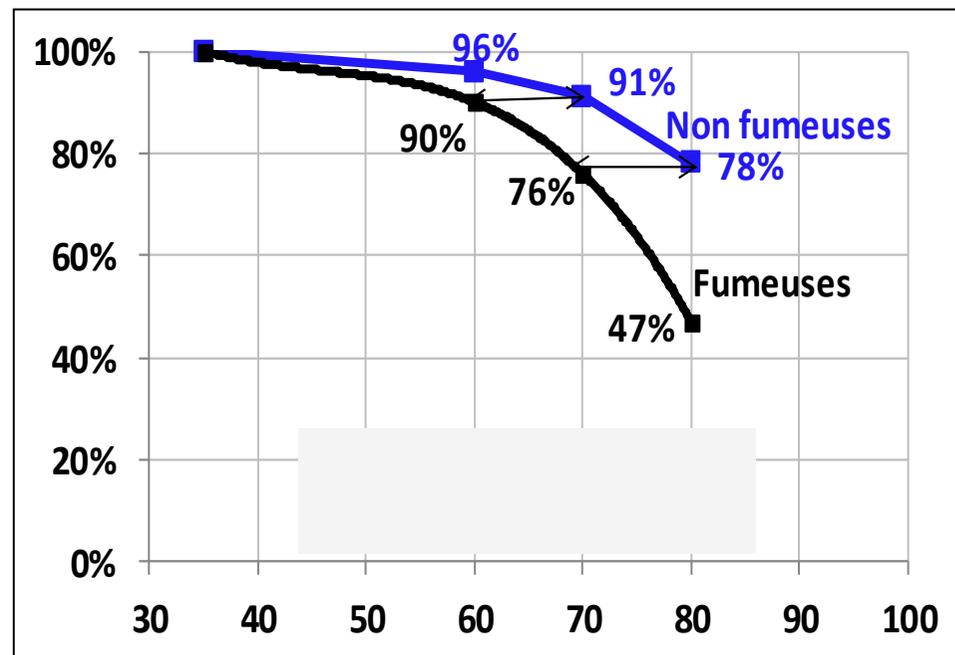
Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine; Honorary Director of the Statistical Research Unit of the Medical Research Council

Fumer fait perdre 10 ans de vie



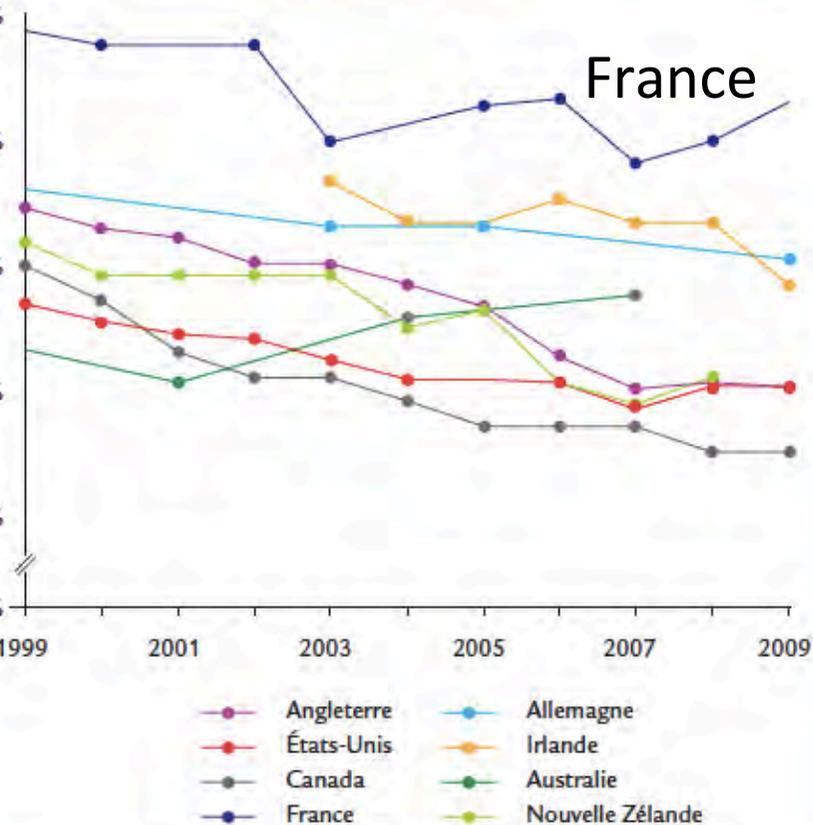
- Acétone**
dissolvant pour vernis à ongles
- Phosphore**
composé de poison antirac
- Méthanol**
contient l'alcool brûlé
- Goudron**
sauf les vit vibrants dans les poumons
- Formaldéhyde**
contient dans le liquide d'immobilisation des cadavres
- Naphtaline**
gaz, composé des boules antimites
- Nicotine**
responsable de la dépendance au tabac
- Cadmium**
utilisé dans les batteries de voitures, métal lourd
- Monoxyde de carbone**
gaz d'inhalation, réduit la capacité d'oxygène dissous dans le sang
- Chlorure de vinyle**
utilisé dans les matériaux plastiques dérivés de la soie
- Plomb**
métal lourd

Pirie et al. Lancet 2013, 1,2 millions de femmes Perte de 11 ans



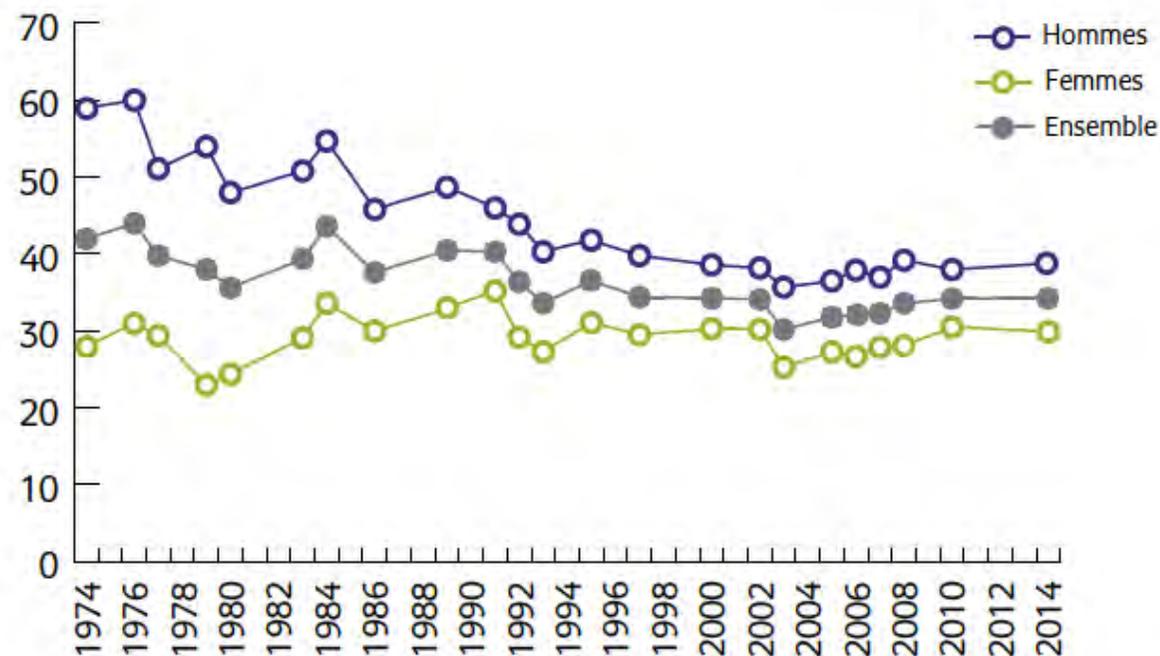
Tabagisme en France

GRAPHIQUE N°5 : ÉVOLUTION DE LA PRÉVALENCE TABAGIQUE DE 8 PAYS INDUSTRIALISÉS



Source : Department of Health, England, 2011

Figure 3 - Évolution du tabagisme actuel depuis 1974 parmi les 18-75 ans selon le sexe (en %)

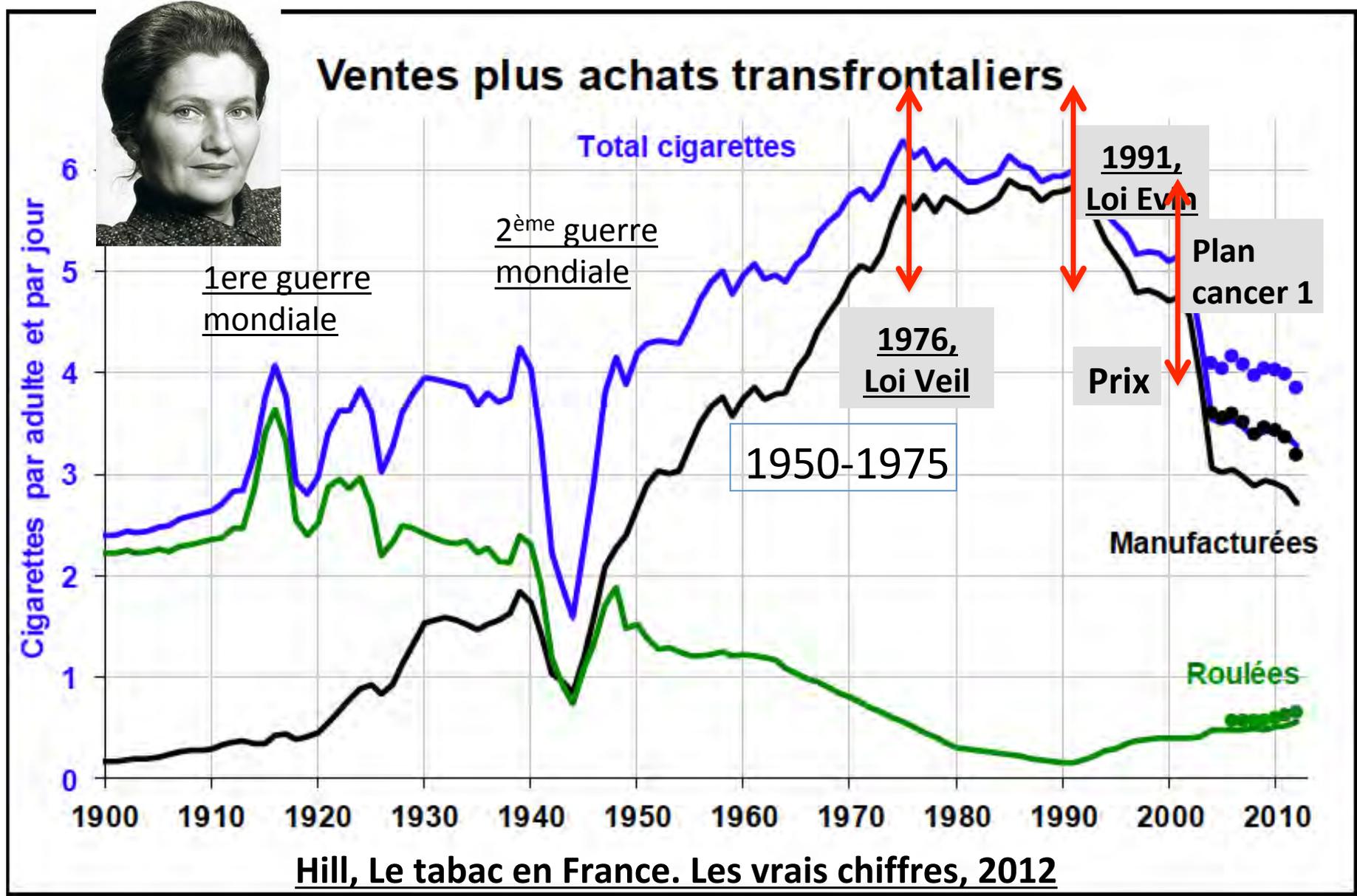


Sources : Enquêtes du CFES (Comité français d'éducation pour la santé) et de l'INPES 1974-2014

Fatalité ?

Comment lutter contre le tabagisme pour prévenir le cancer bronchique ?

Légiférer la lutte contre le tabagisme (et le cancer bronchique)



Europe

Directive 2014/40/CE du 12 juin 2014 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de fabrication, de présentation et de vente des produits du tabac et des produits connexes, et abrogeant la directive 2001/37/CE (JOUE L127 du 29 avril 2014).



PROGRAMME NATIONAL DE RÉDUCTION DE L'USAGE DU TABAGISME 2014-2019

Encadré n°1. Le Programme national de réduction du tabagisme du 25 septembre 2014 s'articule en vingt-quatre mesures regroupées en dix leviers selon trois axes d'intervention : prévention, soins et économie².

Axe 1 – Protéger les jeunes et éviter l'entrée dans le tabagisme

Levier 1. Adopter les paquets de cigarettes neutres pour les rendre moins attractifs

Levier 2. Interdire de fumer en voiture en présence de mineurs de moins de 12 ans

Levier 3. Rendre non fumeurs les espaces publics de jeux pour enfants

Levier 4. Encadrer la publicité pour les cigarettes électroniques et interdire le vapotage dans certains lieux publics

Axe 2 – Aider les fumeurs à arrêter de fumer

Levier 5. Diffuser massivement une campagne d'information choc

Levier 6. Impliquer davantage les médecins traitants dans la lutte contre le tabagisme

Levier 7. Améliorer le remboursement du sevrage tabagique

Axe 3 – Agir sur l'économie du tabac

Levier 8. Créer un fonds dédié aux actions de lutte contre le tabagisme (prévention, sevrage, information)

Levier 9. Renforcer la transparence sur les activités de lobbying de l'industrie du tabac

Levier 10. Renforcer la lutte contre le commerce illicite de tabac

Le Programme vise une diminution de 10 % de la prévalence du tabagisme au cours des cinq prochaines années afin que la part des fumeurs quotidiens soit inférieure à 20 % dans les dix ans.

Hausse des prix du tabac

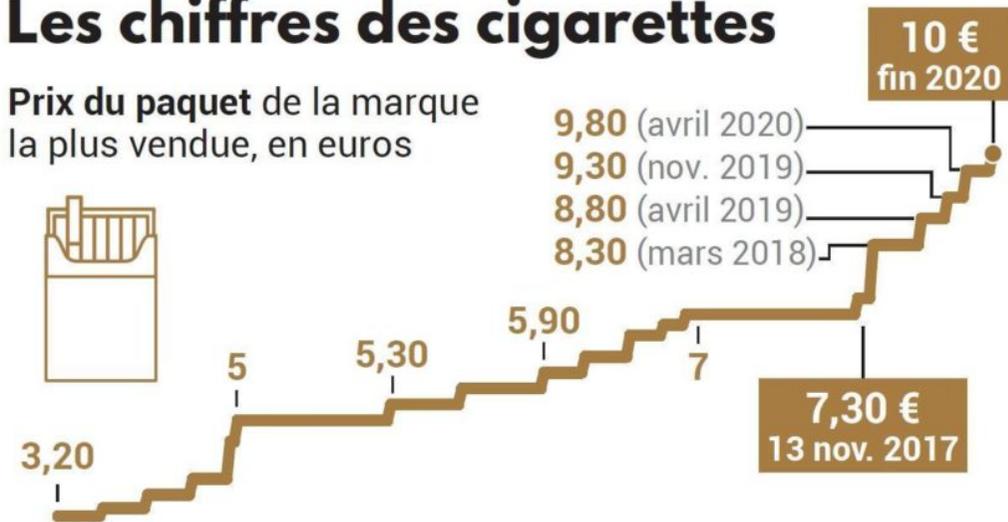
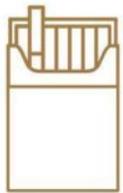
Nette > 10%

Annuelle

Taxe égale à poids de tabac égal

Les chiffres des cigarettes

Prix du paquet de la marque la plus vendue, en euros

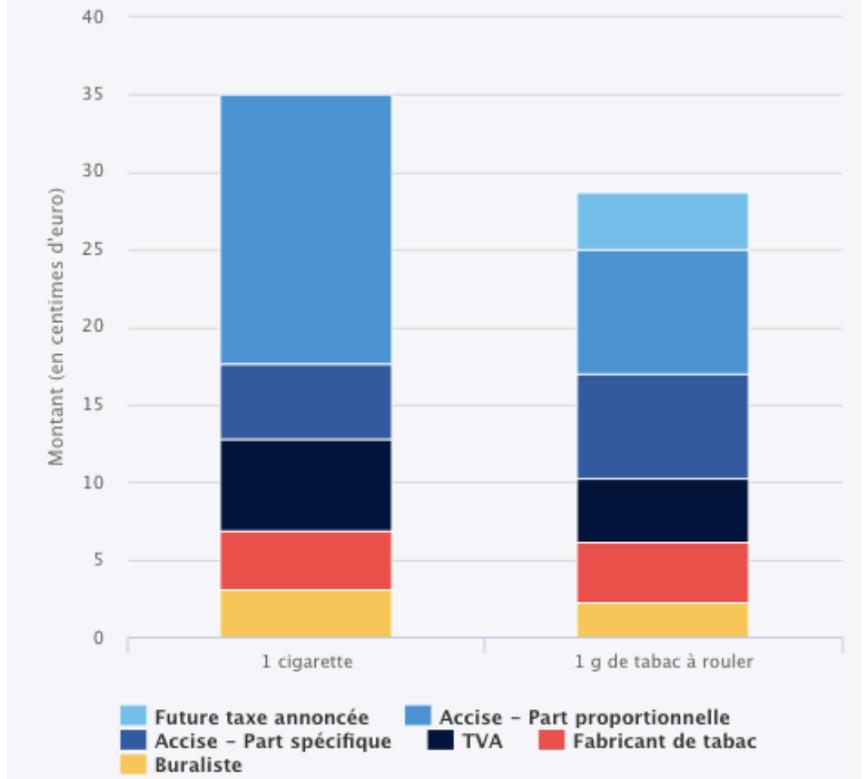


Sources : OFDT-Altadis, gouvernement



► Moins taxé par l'Etat, le tabac à rouler est aujourd'hui moins cher que la cigarette

Sur la base d'un paquet de 20 cigarettes à 7 euros et d'un paquet de 30 grammes à 7,5 euros, nous avons décomposé le prix en fonction du destinataire : l'Etat (TVA, droits d'accise), le distributeur et le fabricant.



Hausse de prix du tabac à rouler
23 septembre 2016 : hausse de 15 % de la fiscalité sur le tabac vendu en vrac

Moi(s) sans tabac : MOI(S)T



- Angleterre : 2012 « Stoptober »
- Novembre 2018
- Actions collectives et individuelles
- Théorie du changement de comportement (Robert West)
 - Théorie PRIME : améliorer notre capacité à expliquer, à prédire et à influencer le comportement.

Paquet neutre

Décret 2016-334 du 21 mars 2016 impose le paquet neutre des cigarettes et de certains produits du tabac

Ordonnance 2016-623 du 19 mai 2016

Australie
neues



Source : Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, 2016

Site CNCT

Fonds de Prévention du Tabagisme

Décret 2016-1671 du 05 décembre 2016

1^{er} janvier 2017

Prélèvement sur la part du droit de consommation sur les tabacs affectés à la CNAMTS

Financer des actions locales, nationales ou internationales de lutte contre le tabac

CNAMTS, ANSP, INCa, MIDELCA, **Associations (statut: lutte contre le tabac)**

« Financer la communication anti-tabac par la vente de tabac... »



Ordonnance 2016-623 du 19 mai 2016

Art. L. 3511-3.-Les substituts nicotiques peuvent être prescrits par :

- Les médecins, y compris les médecins du travail aux travailleurs
Les chirurgiens-dentistes, en application de l'article L. 4141-2
- Les sages-femmes, en application de l'article L. 4151-4
- Les infirmiers ou les infirmières, en application de l'article L. 4311-1
- Les masseurs-kinésithérapeutes, en application de l'article L. 4321-1

Art. L. 3512-9.-Il est interdit à tous les occupants d'un véhicule de fumer en présence d'un enfant de moins de dix-huit ans.

2018 : remboursement des substituts nicotiques et de la varénicline

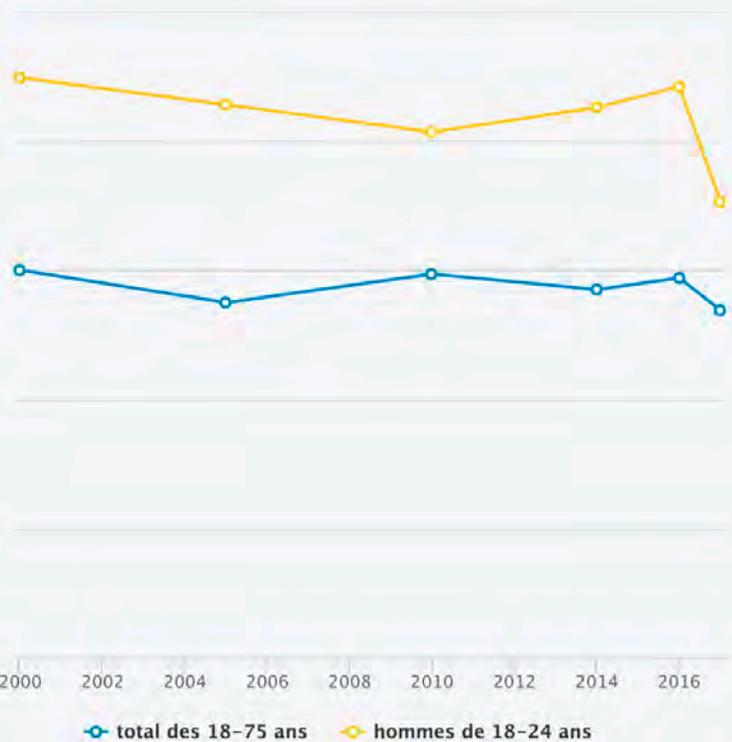
Résultat ??

Baromètre santé Mai 2018 :

- Baisse des fumeurs quotidiens : 29,4 % en 2016 à 26,9 % en 2017
- Un million de fumeurs de moins

Nombre de fumeurs a baissé entre 2016 et 2017, en particulier chez les hommes jeunes

Evolution de fumeurs quotidiens dans la population adulte (en bleu) et parmi les hommes (en jaune)

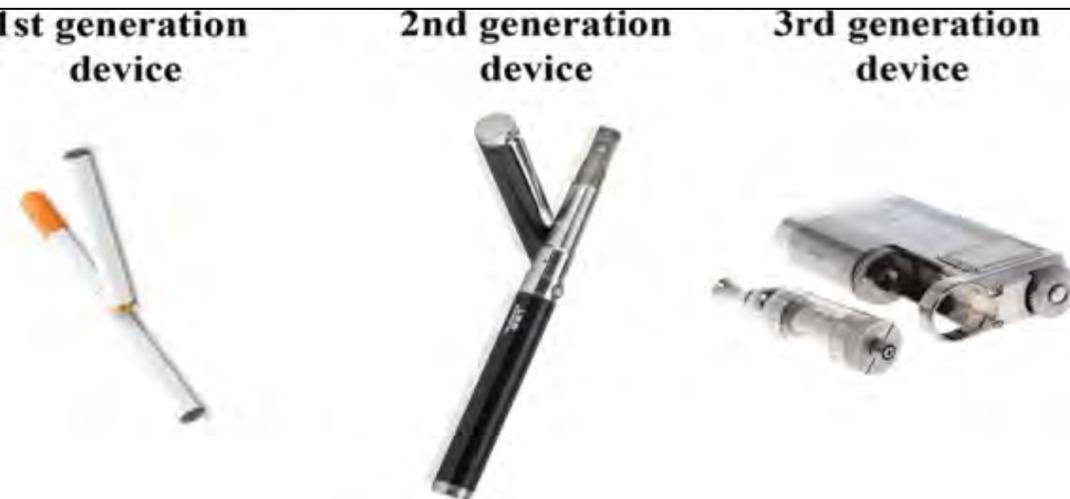


SOURCE : SANTÉ PUBLIQUE FRANCE

LES CHIFFRES DU MOIS	Jun 2018	Variation par rapport à juin 2017	Cumul (ou moy.) janv-juin 2018	Variation par rapport au cumul janv-juin 2017
Ventes de cigarettes (en millions d'unités) ⁽¹⁾	3 497	-16,4% ↘	20 090	-10,6%
Ventes de cigarettes à jours de livraison constants	3 497	-16,4% ↘	20 417	-9,1%
Prix du paquet de la marque la plus vendue (en euros) ⁽²⁾	8,00 €	14,3% ↗	7,77 €	11,0%
Prix du paquet de 20 cigarettes le moins cher (en euros) ⁽³⁾	7,50 €	19,0% ↗	7,23 €	15,1%
Ventes de tabac à rouler (en tonnes) ⁽¹⁾	657	-12,9% ↘	3 832	-12,1%
Ventes de tabac à rouler à jours de livraison constants	657	-12,9% ↘	3 894	-10,7%
Prix de la marque la plus vendue (en euros) ⁽²⁾	14,50 €	25,0% ↗	13,57 €	20,0%
Ventes de traitements d'aide à l'arrêt ⁽⁴⁾ (en équivalents patients traités, à jours de livraison constants)	348 339	57,1% ↗	1 666 465	21,2%
dont timbres transdermiques	184 907	132,1% ↗	722 197	33,1%
dont formes orales	142 544	10,5% ↗	819 665	6,7%
dont Zyban®	692	12,0% ↗	4 075	4,4%
dont Champix®	14 023	114,5% ↗	81 538	228,1%
Nombre de forfaits 150 € versés (année 2017) ⁽⁵⁾			301 066	36,8%
Appels 1 ^{er} niveau traités par Tabac info service ⁽⁶⁾	6 922	61,8% ↗	23 940	10,0%
Appels traités par les tabacologues de TIS ⁽⁶⁾	4 860	11,9% ↗	27 344	7,0%

NB : Le total des ventes de traitements pour l'arrêt comprend aussi les inhalateurs et les sprays (6 173 équivalents patients traités en 2017)

Cigarette électronique ou vaporisateur personnel

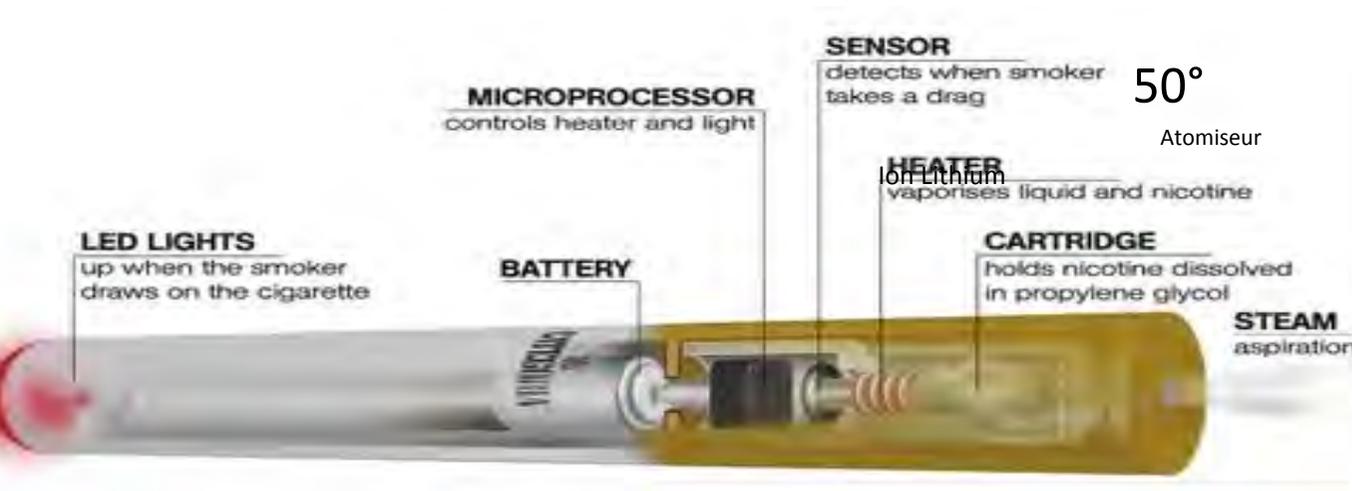


Cartouche

■ Plastique, verre, métal

E-liquide :

- Propylène glycol
- Glycérol, glycérine
- Nicotine : 0 à 20 mg/ml
- Arômes



Atomiseurs, cartomiseurs, clearomiseurs

Fil résistif : Ni-chrome, Kanthal, Inox

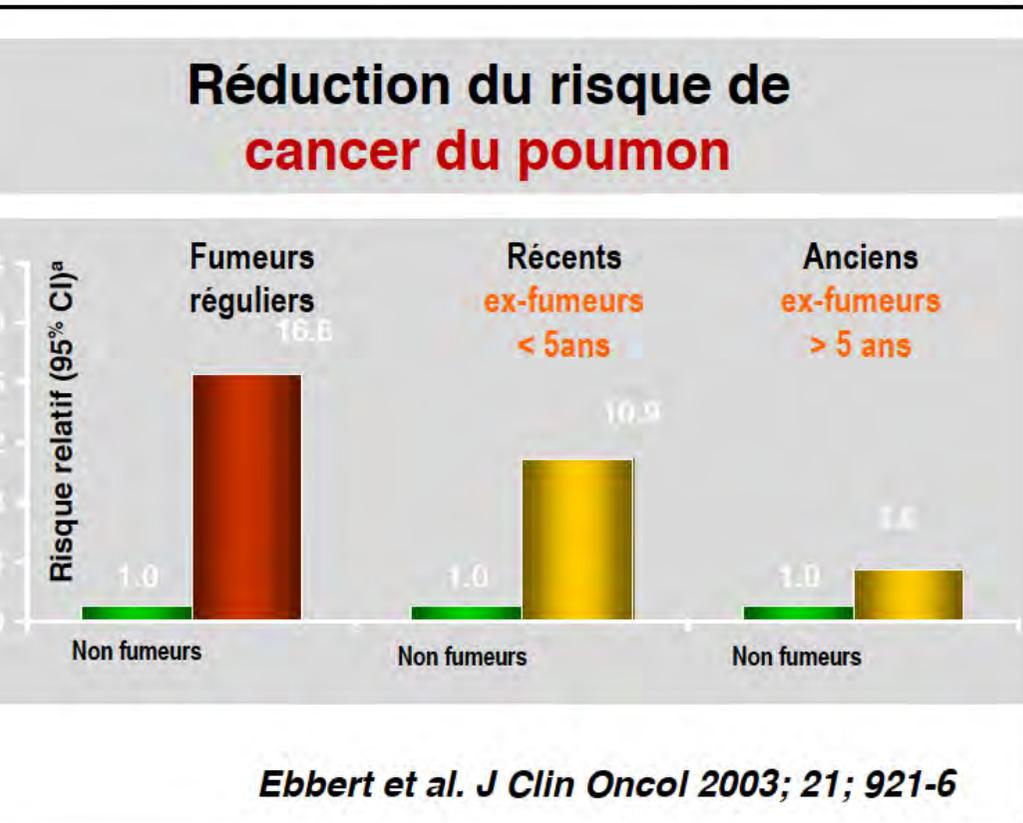
Mèche silice, coton

Micro-goutelettes

½ vie 11 secondes

Pas de fumée

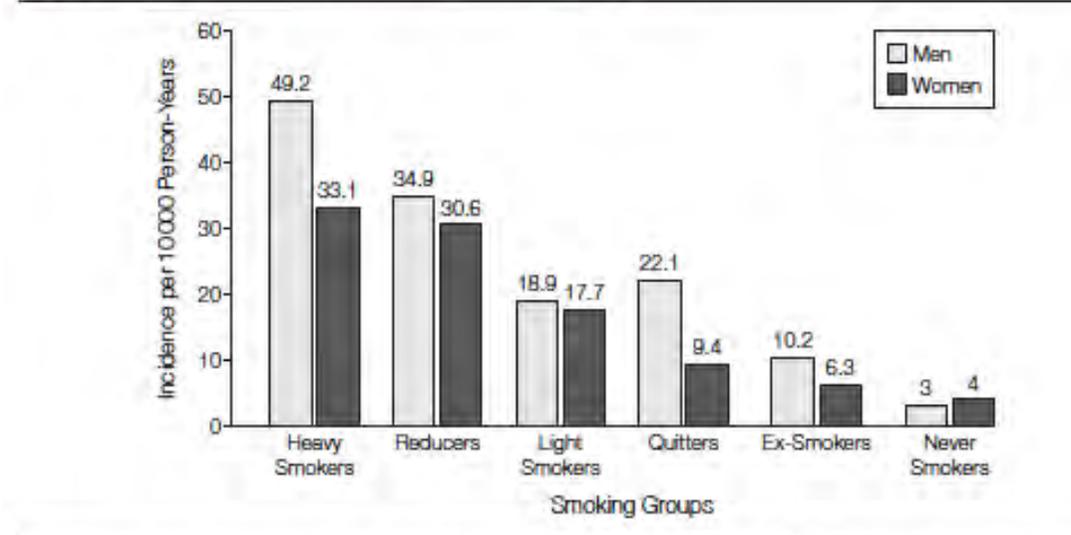
**Après sevrage tabagique
Baisse lente du risque de cancer bronchique**



Effet de la réduction plus modeste

Cohorte Danoise, n=19714, 1964-1988

Figure. Age-Standardized Incidence Rates of Lung Cancer

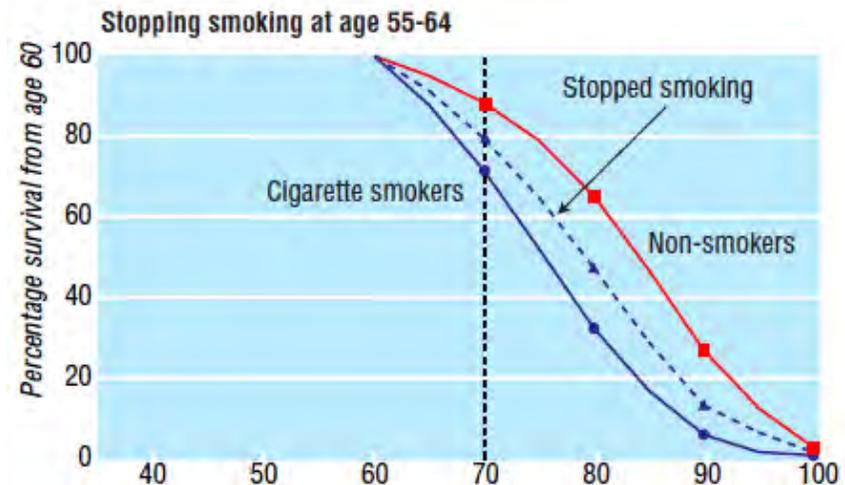


Incidence rates are based on the second examination in 11 151 men and 8563 women from Copenhagen, Denmark.

Godtfredsen, JAMA 2005

Le sevrage tabagique diminue le risque de décès

Doll, Peto, BMJ 2004



D'autant plus que l'arrêt est précoce (avant 20 ans de tabagisme)

Je ne fume pas

Je n'ai jamais fumé

Tabagisme passif et cancer broncho-pulmonaire

Lois d'interdiction du tabagisme dans les lieux publics

- Revue 37 études (4626 cas) : Hackshaw BMJ 1997
 - Risque pour non-fumeur vivant avec un conjoint fumeur :
 - **1,24 (1,13 à 1,36)**
- Etude Européenne CIRC (Boffetta 1998)
 - 12 centres, 650 patients non-fumeurs avec cancer, 1542 témoins
 - exposition conjoint fumeur : **OR 1,16 (0,93-1,44)**
 - exposition au travail : **OR 1,17 (0,94-1,45)**

Kim CH, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). Int J Cancer 2014

- **OR =1.31, 95% (CI), 1.17–1.47)**

L'interdiction de fumer
dans les lieux publics



Manque souvent
la fréquence
et la durée
de l'exposition

e n'ai jamais été exposé à la fumée de tabac
(Recherche de mutation activatrice +++)

ai arrêté depuis longtemps

e fume encore (ou je viens d'arrêter)

- 2002, Mayo Clinic
 - 15% non fumeurs
 - 60% ex-fumeurs
 - 25% fumeurs actifs
- Yang P, Chest 2005

Cause ?

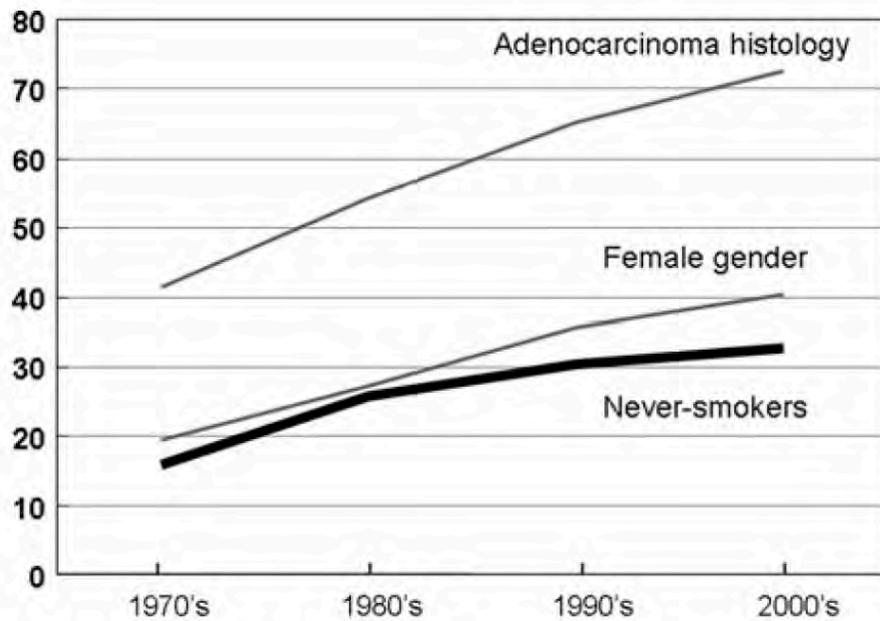
Cause associé

Cancer bronchique chez les Non-Fumeurs

REVIEW

Current status of research and treatment for non-small cell lung cancer in never-smoking females

Shin Saito^a, Fernando Espinoza-Mercado^b, Hui Liu^c, Naohiro Sata^a, Xiaojiang Cui^d, and Harmik J. Sou...^e



2 Long-term trend in the rates of never smoker, female gender and adenocarcinoma histology in resected NSCLC

Yano T, Cancer 2008, 113:1012–1018

Asie :

- 39.7% chine
- 38% Corée
- 32.8% Japon

Cho. Chin J Cancer 2017
Yano T. Cancer 2008

Translational Lung Cancer Research, Vol 7, No 4 August 2018

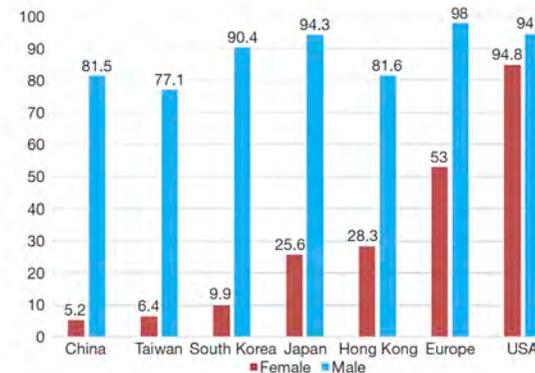


Figure 1 Smoking prevalence of lung cancer patients by gender in East Asia, Europe and USA.

Fei Zhou et al.

Table 1. Lung cancer histology and genetic mutations found in Asian and Caucasian non-smoking females.

Histology	Asian female non-smokers (%)		Caucasian non-smokers (%)
	Japanese	Chinese	
Adenocarcinoma	81.9 ³⁸	97.86 ¹⁰⁵	60.0
Squamous cell	12.2	1.79	13.0
Large cell	2.3	0.36	5.8
Undifferentiated	3.5	N.A	20.0
Genetic alterations			
EGFR	50 ¹⁰⁶	51.5 ¹⁰⁷	76.2 ¹⁰⁸
KRAS	15	2.6	2
EML4-ALK	5	7.7	4.3
BRAF	1	0.4	0.6
RET ret proto-oncogene	N.A	1.8	N.A
HER2	N.A	N.A	4.6
PI3KCA	N.A	N.A	N.A
ROS1 rearrangements	N.A	N.A	N.A
MET	4	N.A	N.A

N.A, not applicable

- Exposition professionnelle
- Environnement ?
- Maladie favorisante ?
- Autre ?
- Predisposition ?

Exposition professionnelle

Action de CB attribuable

14,5 % : Royaume-Uni

12,5 % : France (hommes)

- Rushton L et al.. Br J Cancer 2012
- Boffetta P et al. J Occup Environ Med 2010

Facteur étiologique : CIRC

- **Amiante**
- Silice cristalline
- HAP
- Métaux
- Radon
- Chloro-methyl ethers

IARC Monographs. World Health Organization/IARC, 2012.

Delva F et al. Rev Mal Respir 2016

Exposition à un facteur reconnu

Curriculum Laboris

- délai d'exposition
- postes professionnels
- fréquence, intensité et durée d'exposition

(<http://splf.fr/wp-content/uploads/2014/08/eDossier-sante-2.pdf>)

CS de Pathologies liées au travail



- **Expliquer le cancer**
- **Reconnaissance professionnelle = réparation**
- **Prévention**

Amiante (RG 30, 30bis et RA 47bis)

Silice cristalline (RG 25)

Hydrocarbures aromatiques polycycliques :

- Production d'aluminium (RG 16 bis, RA 35 bis)
- Gazéification du charbon (RG 16 bis, RA 35 bis)
- Braie de goudron de houille (RG 16 bis, RA 35 bis),
- Production de coke (RG 16bis)
- Suies (RG 16 bis, RA 35 bis)
- Fonderie de fonte et d'acier (RG 16 bis)
- Production de caoutchouc
- Distillation du goudron [24,25].

Métaux lourds :

- Composés du nickel RG 37 ter)
- Composés de chrome VI (RG 10 ter),
- Arsenic inorganique (RG 20 bis RG 20 ter, RA 10)
- Cadmium (RG 61 bis),
- Béryllium ?

Radon et radiations ionisantes :

- Radon radioactif et à ses produits de désintégration (RG6, RA20), Plutonium (RG6), Radiations X et gamma (RG6 / RA20 par inhalation).

Chloro-methyl ethers (RG81)

TABLE 2. List A of Known High-Risk Industries for Lung Cancer⁵

Industry	NACE	ISCO 68
1. Agriculture (vineyard workers using arsenical insecticides)	0110-0113, 0120-0125, 0130	623,30
2. Mining and quarrying (arsenic mining/uranium mining/iron ore mining/asbestos mining/talc mining and milling)	1000, 1030, 1200, 1300, 1310, 1320, 1400, 1410-1413, 1422, 1430, 1450	038,10/90, 700,20, 711s*, 712,30-712,60, 712,90, 973,45
3. Chemical (basic industrial chemicals)	—	—
4. Pesticide and herbicide production	—	—
5. Asbestos production (insulated material production: asbestos cement products, pipes, sheeting, textile, clothes, masks)	1725, 1753, 1754, 2470, 2650-2653, 2660-2666, 2670, 2680, 2681, 2682	741,90, 751, 752, 754,15/ 20,25/70/75/90, 755, 756/70 943,30
6. Metals (iron and steel basic industries: iron and steel founding)	2710-2735, 2751, 2752	724, 725
7. Metals (nonferrous, basic industries: smelting, alloying, refining, rolling, drawing, casting)	2740-2851, 2753, 2754	Blue collar (550s, 560s, 581, 628, 631, 700s, 800s, 900s) 724,40/50/90, 728, 729,40, 872,4
8. Shipbuilding, motor vehicle, railroad equipment manufacturing	3510-3512, 3520	Blue collar 841,25/30, 871,30
9. Gas (coke plant workers and gas production workers)	2300, 2310, 2320, 2414, 4020	740s* 749,2
10. Construction (insulators and pipe coverers, roofers, asphalt workers)	—	953,20/30/40/90, 956, 974,50/60
11. Other (painters: construction, automotive industry, and other users)	—	931

CS de Pathologies liées au travail

Ahrens W. Int J Occup Environ Health. 1

TABLE 3. List B of Suspected High-Risk Industries for Lung Cancer⁵

Industry	NACE	ISCO 68
1. Agriculture (insecticide application)	—	—
2. Mining and Quarrying (zinc-lead mining, metal mining)	—	—
3. Food industry (butchers and meat workers)	1510-1513, 1520	Blue collar or 451,30 773
4. Leather industry (tanners and processors)	1910	Blue collar 761
5. Wood and wood products (carpenters, joiners)	—	810s, 954
6. Printing (rotogravure workers, printing pressmen, machine room workers, binders and other jobs)	2200, 2210-2215, 2220-2225	921,10, 922, 926,30, 926,
7. Chemical production	—	—
8. Rubber industry	2417, 2510-2513	Blue collar 901,20-901,40, 901,90
9. Ceramic: refractory brick and glass (ceramic and pottery workers, glass workers)	2610-2615, 2621-2626, 2630, 2640	Blue collar 891, 892 893,20/30/40/50 894,40, 899,20/30/40/50/90
10. Metals	—	—
11. Motor vehicle manufacturing and repair (mechanics, welders, and so on)	3400, 3410, 3420, 3430, 5020, 3400, 3410, 3420, 3430	831, 839,60, 832,20, 832, 833, 834, 872,849,85
12. Transport (railroad workers, bus and truck drivers, operators of excavating machines—heavy equipment operators, filling station attendants)	—	983, 984,40, 985,40-985, 974,20-974,45, 974,55
13. Other (laundry and dry cleaners)	—	560

Exposition professionnelle

Lung Cancer and Occupation in Nonsmokers A Multicenter Case–Control Study in Europe

ana Zeka,*† Andrea't Mannetje,*‡ David Zaridze,§ Neonila Szeszenia-Dabrowska,¶ Peter Rudnai,|| Jolanta Lissowska,** Eleonóra Fabiánová,†† Dana Mates,‡‡ Vladimír Bencko,§§ Marie Navratilová,¶¶ Adrian Cassidy,||| Vladimír Janout,*** Noemie Travier,*‡ Joelle Fevotte,††† Tony Fletcher,‡‡‡ Paul Brennan,* and Paolo Boffetta*

Background: Tobacco smoking is the main cause for lung cancer worldwide, making it difficult to examine the carcinogenic role of other risk factors because of possible confounding by smoking. Therefore, the present study aimed to investigate the association between lung cancer and occupation independent of smoking.
Methods: A case–control study of lung cancer was carried out between March 1998 and January 2002 in 16 centers from 7 European countries, including 223 never-smoking cases and 1039 controls. Information on lifestyle and occupation was obtained through detailed questionnaires. Job and industries were classified according to exposure to known or suspected carcinogens; in addition, expert assessment provided exposure estimates to specific agents.
Results: The odds ratio of lung cancer among women employed for more than 12 years in suspected high-risk occupations was 1.75 (95% confidence interval = 0.63–4.85). A comparable increase in

risk was not detected for employment in established high-risk occupations or among men. Increased risk of lung cancer was suggested among individuals exposed to nonferrous metal dust and fumes, crystalline silica, and organic solvents.
Conclusion: Occupations were found to play a limited role in lung cancer risk among never-smokers. Jobs entailing exposure to suspected lung carcinogens should receive priority in future studies among women. Nonferrous metal dust and fumes and silica may exert a carcinogenic effect independently from smoking.

(Epidemiology 2006;17: 615–623)

Tobacco smoking is the main cause for lung cancer world-

Augmente le risque de CB

Souvent associé au tabagisme : additif ou synergique

- Amiante : effet multiplicatif
- Silice : effet additif

Rôle limité pour expliquer tous les CB des non fumeurs

Brenner DR et al. Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors. BMC Cancer 2010

TABLE 5. Odds Ratios of Lung Cancer for Ever Exposure to Agents and Groups of Agents

Agent Exposure Groups	All Subjects		
	Cases	Controls	OR* (95% CI)
Mineral fibers	16	100	1.39 (0.75–2.57)
Nonferrous metal dust and fumes	26	117	1.73 (1.02–2.92)
Ferrous metals	33	223	0.88 (0.55–1.40)
Combustion fumes	16	85	1.26 (0.67–2.37)
Engine emissions	27	180	0.91 (0.55–1.51)
Diesel/petroleum fuel	37	182	1.35 (0.86–2.09)
Welding fumes	18	122	0.97 (0.54–1.75)
Metal working fluids	42	285	0.88 (0.58–1.32)
Silica	19	78	1.76 (0.97–3.21)
Polycyclic aromatic hydrocarbons	37	251	0.80 (0.52–1.23)
Organic solvents	38	178	1.46 (0.94–2.24)
Plastic pyrolysis products	12	68	1.18 (0.59–2.38)

*OR adjusted for age, sex, and study center. Reference category were subjects who were never exposed to the particular agent (or group).

TABLE 6. Odds Ratios of Lung Cancer for Duration of Exposure and Cumulative Exposure to Nonferrous Metal Dust and Fumes, Silica, and Organic Solvents

Agent Group	Category [†]	Duration in Years			Cumulative Exposure Index*		
		Cases	Controls	OR [‡] (95% CI)	Category	Cases	Controls
Nonferrous metal dust and fumes	Never [§]				0		
	>0–25	11	58	1.19 (0.58–2.46)	>0 to <4405.0	11	59
	>25	15	59	2.52 (1.28–4.95)	>4405.0	15	58
Silica	Never [§]				0		
	>0–8	7	40	1.20 (0.49–2.92)	>0 to <42.1	6	39
	>8	12	38	2.39 (1.11–5.15)	>42.1	13	39
Organic solvents	Never [§]				0		
	>0–16	18	89	1.22 (0.68–2.17)	>0 to <6125.0	16	90
	>16	20	89	1.64 (0.91–2.93)	>6125.0	22	88

*Cumulative exposure is expressed in “intensity score index frequency index-years.”

[†]The cut points for the categories of exposure are based on the median of the distribution among the controls.

[‡]Odds ratios adjusted for age, sex, study center, and years of secondhand smoke exposure at work.

[§]Reference category.

Pollution extérieure

Gaz d'échappement de moteur diesel,...
Exposition répétée à long terme

Référence	Etude	RR
Tsoi CT. Occup Environ Med 2012	Meta-analyse	1,19 (IC95 %, 1,06-1,34)
Lipsett M. Am J Public Health 1999	Meta-analyse	1,47 (IC95 % 1,29-1,67)
Olsson AC, Am J Respir Crit Care Med 2011	Analyse poolée d'études cas-contrôle	1,31 (IC95 % 1,19-1,43)



Pollution atmosphérique

Fraction attribuable à la pollution urbaine en Europe : 11%

- Kunzli N, Tager IB. Swiss Med Wkly 2005
- Vineis P, Husgafvel-Pursiainen K. Carcinogenesis 2005.
- Loomis D, The International Agency for Research on Cancer (IARC). Chin J Cancer 2014



Pollution intérieure domestique

Asie :

- 39.7% chine
- 38% Corée
- 32.8% Japon

Zhao Y. meta-analysis. Sci Total Environ 2006

Exposition au charbon domestique

- **OR = 1,83** (IC95 % 0,62-5,41) (femmes)

Exposition vapeurs d'huile de cuisson

- **OR = 2,12** (IC95 % 1,81-2,47) (femmes non fumeuses)

Kue Y. Onco Targets Ther 2016

RR = 1.74 (95% CI: 1.57–1.94)

Produits de combustion de charbon ou de bois (cuisines maisons non ventilées)

Fumées de cuisson à haute température (huile végétale non raffinée)

Exposition environnementale au radon de l'air intérieur

RR = 1,16 (IC95 % 1,05-1,31)

Darby S, BMJ, doi:10.1136/bmj.38308.477650.63



<http://www.greatmirror.com/index.cfm?countryid=129&chapterid=823&picid=26&picturesize=medium>

ARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Volume 56. Household use of solid fuels and high temperature frying. Lyon, World Health Organization/IARC, 2006.

TCD de pathologies respiratoires

Tuberculose

Yang HY et al. Int J Cancer 2009

- 13 études cas-contrôle et 1 cohorte
- Tuberculose non-fumeur
- **RR 1.78** (95% CI 1.42–2.23) : ADK

Y-H. J Thorac Oncol 2011

- **RR = 3,32** (IC95 % 2,70-4,09)

Bronchite chronique, emphysème

Emphysème pulmonaire idiopathique

Izushima Y, Kobayashi M. Chest 1995

me ??

Anttilan AA. Cancer Causes Control 2003

Is Previous Respiratory Disease a Risk Factor for Lung Cancer?

Rachel Denholm¹, Joachim Schüz¹, Kurt Straif¹, Isabelle Stücker^{2,3}, Karl-Heinz Jöckel⁴, Darren R. Brenner^{1,5}, Sara De Matteis^{6,7}, Paolo Boffetta⁸, Florence Guida^{2,3}, Irene Brüske⁹, Heinz-Erich Wichmann⁸, Maria Teresa Landi¹⁰, Neil Caporaso¹⁰, Jack Siemiatycki¹¹, Wolfgang Ahrens¹², Hermann Pohlabein¹², David Zaridze¹³, John K. Field¹⁴, John McLaughlin¹⁵, Paul Demers¹⁶, Neonila Szeszenia-Dabrowska¹⁷, Jolanta Lissowska¹⁸, Peter Rudnai¹⁹, Eleonora Fabianova²⁰, Rodica Stanescu Dumitru²¹, Vladimir Bencko²², Lenka Foretova²³, Vladimir Janout²⁴, Benjamin Kendzia²⁵, Susan Peters^{26,27}, Thomas Behrens²⁵, Roel Vermeulen²⁶, Thomas Brüning²⁵, Hans Kromhout²⁶, and Ann C. Olsson^{1,28}

Abstract

Rationale: Previous respiratory diseases have been associated with increased risk of lung cancer. Respiratory conditions often co-occur and few studies have investigated multiple conditions simultaneously.

Objectives: Investigate lung cancer risk associated with chronic bronchitis, emphysema, tuberculosis, pneumonia, and asthma.

Methods: The SYNERGY project pooled information on previous respiratory diseases from 12,739 case subjects and 14,945 control subjects from 7 case-control studies conducted in Europe and Canada. Multivariate logistic regression models were used to investigate the relationship between individual diseases adjusting for co-occurring conditions, and patterns of respiratory disease diagnoses and lung cancer. Analyses were stratified by sex, and adjusted for age, center, ever-employed in a high-risk occupation, education, smoking status, cigarette pack-years, and time since quitting smoking.

Measurements and Main Results: Chronic bronchitis and emphysema were positively associated with lung cancer, after accounting for other respiratory diseases and smoking (e.g., in men: odds ratio [OR], 1.33; 95% confidence interval [CI], 1.20–1.48 and OR, 1.50; 95% CI, 1.21–1.87, respectively). A positive relationship was observed between lung cancer and pneumonia diagnosed 2 years or less before lung cancer (OR, 3.31; 95% CI, 2.33–4.70 for men), but not longer. Co-occurrence of chronic bronchitis and emphysema and/or pneumonia had a stronger positive association with lung cancer than chronic bronchitis "only." Asthma had an inverse association with lung cancer, the

association being stronger with an asthma diagnosis 5 years or more before lung cancer compared with shorter.

Conclusions: Findings from this large international case-control consortium indicate that after accounting for co-occurring respiratory diseases, chronic bronchitis and emphysema continue to have a positive association with lung cancer.

Keywords: epidemiologic study; lung neoplasm; pulmonary disease; data pooling; case-control study

At a Glance Commentary

Scientific Knowledge on the Subject: Chronic bronchitis, emphysema, tuberculosis, pneumonia, and asthma, when examined individually, have been associated with an increased risk of lung cancer diagnoses.

What This Study Adds to the Field: Our results from a large pooled study show that chronic bronchitis and emphysema are positively associated with lung cancer, after accounting for other pulmonary diseases. The positive association between pneumonia and lung cancer was stronger when diagnosed 2 years or fewer before lung cancer diagnoses, compared with longer intervals. Co-occurrence of chronic bronchitis and emphysema and/or pneumonia had a stronger association with lung cancer, compared with chronic bronchitis "only." Asthma diagnosed 5 years or more prior was inversely related to lung cancer, and no association was observed when asthma co-occurred with chronic bronchitis.

PRD Patterns	Control Subjects		Case Subjects		OR (95% CI)	
	n	%	n	%	Unadjusted	Adjusted
Bronchitis (n = 11,808)						
None	5,055	81.1	3,938	70.6	Ref	Ref
Bronchitis only	577	9.3	751	13.5	1.81 (1.61, 2.04)	1.39 (1.21, 1.59)
Bronchitis and emphysema	37	0.6	77	1.4	2.69 (1.81, 4.01)	1.70 (1.09, 2.66)
Bronchitis and tuberculosis	29	0.5	33	0.6	1.62 (0.98, 2.70)	1.04 (0.59, 1.85)
Bronchitis and pneumonia	261	4.2	431	7.7	2.26 (1.92, 2.66)	1.83 (1.52, 2.20)
Bronchitis and asthma	112	1.8	78	1.4	1.04 (0.77, 1.40)	1.03 (0.73, 1.46)
Bronchitis and emphysema and pneumonia	28	0.5	57	1.0	2.60 (1.64, 4.11)	1.69 (1.02, 2.80)
Bronchitis and tuberculosis and pneumonia	32	0.5	53	1.0	2.25 (1.44, 3.52)	1.86 (1.13, 3.04)
Bronchitis and pneumonia and asthma	43	0.7	73	1.3	2.47 (1.68, 3.65)	1.99 (1.27, 3.11)
Emphysema (n = 9,515)						
None	4,284	96.7	5,231	92.0	Ref	Ref
Emphysema only	33	0.6	92	2.2	3.41 (2.28, 5.10)	2.68 (1.71, 4.21)
Emphysema and bronchitis	37	0.7	77	1.8	2.69 (1.80, 4.00)	1.67 (1.07, 2.61)
Emphysema and bronchitis and pneumonia	28	0.5	57	1.3	2.64 (1.67, 4.18)	1.69 (1.02, 2.80)
Pneumonia (n = 12,187)						
None	5,688	77.8	6,499	69.3	Ref	Ref
Pneumonia only	942	14.5	972	17.1	1.26 (1.14, 1.40)	1.23 (1.09, 1.38)
Pneumonia and bronchitis	261	4.0	431	7.6	2.10 (1.79, 2.48)	1.73 (1.44, 2.07)
Pneumonia and tuberculosis	57	0.9	58	1.0	1.21 (0.84, 1.75)	1.15 (0.75, 1.75)
Pneumonia and asthma	27	0.4	33	0.6	1.59 (0.94, 2.68)	1.46 (0.80, 2.68)
Pneumonia and bronchitis and emphysema	28	0.4	57	1.0	2.68 (1.70, 4.24)	1.71 (1.03, 2.83)
Pneumonia and bronchitis and tuberculosis	32	0.5	53	0.9	2.06 (1.32, 3.22)	1.74 (1.06, 2.85)
Pneumonia and bronchitis and asthma	43	0.7	73	1.3	2.27 (1.54, 3.34)	1.84 (1.18, 2.87)
Asthma (n = 9,767)						
None	4,310	92.7	5,457	91.4	Ref	Ref
Asthma only	150	2.8	82	1.9	0.76 (0.57, 1.01)	0.73 (0.53, 1.01)
Asthma and bronchitis	112	2.1	78	1.8	1.02 (0.76, 1.38)	1.01 (0.71, 1.43)
Asthma and pneumonia	27	0.5	33	0.8	1.62 (0.96, 2.74)	1.49 (0.81, 2.74)
Asthma and pneumonia and bronchitis	43	0.8	73	1.7	2.28 (1.55, 3.37)	1.87 (1.19, 2.93)

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; OR = odds ratio; PRD = previous respiratory disease. Participants diagnosed with index previous respiratory disease and other respiratory diseases at any age; that is, participants with data on all five PRDs. Unadjusted models include age and center, adjusted models further adjust for "list A" occupation and level of education, smoking status, pack-years, time-since-stopped smoking.

Alimentation

Effet préventif ?

Caroténoïdes ? Krinsky NI. Mol Aspects Med 2005

Vitamines A, C, E, D ???

Non confirmé : Vieira AR. Ann Oncol 2016

Aliments cancérigènes ?

Viandes séchées ??

- Lam WK. Respirology 2005
- Siems W et al. J Nutr Biochem 2005

Excès de Viande rouge :

- Tasevska N et al. Am J Clin Nutr 2009

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

A Prospective Study of Red and Processed Meat Intake in Relation to Cancer Risk

manda J. Cross^{1*}, Michael F. Leitzmann¹, Mitchell H. Gail², Albert R. Hollenbeck³, Arthur Schatzkin¹, Rashmi Sinha¹

¹Nutritional Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Rockville, Maryland, United States of America, ²Bioinformatics Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Rockville, Maryland, United States of America, ³AARP, Washington DC, United States of America

Alcool ??

Activité physique



Effet préventif :

- Réduction du risque de cancer de 13% à 30%.
- Y compris chez les fumeurs
 - Lee IM. Med Sci Sports Exerc 2003
 - Tardon A et al. Cancer Causes Control 2005
 - Friedenreich CM, J Nutr 2002
 - Alfano CM et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004

Hormones

Isoflavones ? (régime soja) phytoestrogènes

Cohortes prospectives : association avec le CBNPC chez les non fumeurs



- Shimazu T. Am J Clin Nutr 2010
- Seow A. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009

Gènes de susceptibilité héréditaire ?

Etudes d'agrégation familiale de CB chez les non-fumeurs : cas familiaux

- expositions communes : tabagisme
- prédisposition génétique

Cohorte japonaise : ANCTD familiaux de CB chez un parent au premier degré

- augmentation du risque de CB
- HR : **1,95; IC 95% 1,31-2,88**
- association non-fumeurs > fumeurs actuels

Polymorphismes gènes de réparation de l'ADN chez les fumeurs

- hOGG1 (ADN de la 8-oxoguanine humaine glycosylase 1)
- hMLH1 (homologue humain de Mut L 1)

Polymorphismes exon 7 du CYP1A1 et CYPB1 : ADK chez les non-fumeurs

Matakidou A. Int J Cancer 2003
Etzel CJ, Cancer Res 2003
Lorenzo BJ, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005

(Nitadori J, Chest 2006)

Okasaka T. J Hum Genet 2009
Shih CM. Int J Mol Med 2010

Yoon KA. Lung Cancer 2008

Gènes de susceptibilité héréditaire ?

Mutations germinales de TP53 : risque majoré de CB si tabagisme

Variations de séquence germinale du R-EGF comme T790M

Locus majeur de susceptibilité au CB 6q23-25p.28

Couplage génomique 52 familles

Polymorphismes Régions 5p15.33 et 15q25.1 : associés au CB

3 gènes codant : sous-unités du R-nicotinique de l'acétylcholine

- Vulnérabilité à la dépendance à la nicotine ?

Locus 5p15.33 : gène TERT (transcriptase inverse télomérase humaine)

Hwang SJ Hum Genet 2003

Li X, Int J Cancer 2004

Bailey-Wilson JE.
Am J Human Genet 2004

McKay JD, Nat Genet 2008
Thorgeirsson TE. Nature 2008
Hung RJ. Nature 2008
Amos CI. Nat Genet. 2008
Liu JZ. Nat Genet 2010

Fumée de cannabis ?

- **Composition de la fumée** de cannabis est proche de celle du tabac
- **Cas cliniques**
- Hashibe M. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006
 - CB (n = 610) et C-VADS (n = 602) vs 1 040 contrôles
 - **pas d'augmentation** de risque de CB lié à la consommation de cannabis.
- Aldington S. Eur Respir J 2008 : 79 cas de CB et 324 cas contrôles
 - RR =1,07 (IC95 % 1,05-1,09) par chaque paquet-année de tabac consommé
 - RR= 1,08 (IC95 % 1,02-1,15) pour chaque JA de marijuana consommé (IC95 % 1,02-1,15)
 - **Consommation > 10,5 JA : RR = 5,7 (IC95 % 1,5-21,6)**
- Zhang LR. Int J Cancer. 2015 : données collectées de 6 études :
 - 2 159 cas de CB et 2 985 sujets contrôles
 - usager habituel (> 1 JA cumulatif) vs usager non-habituel (< 1 JA) vs non-usager de cannabis
 - **Pas de différence**

Fumée de cannabis ?

- Etude de cohorte : Callaghan RC. Cancer Causes Control 2013
 - 40 ans de suivi
 - 49321 conscrits
 - **RR = 2,12 (IC95 % 1,08-4,14)**
- **Difficultés méthodologiques** (Urban. Rev Pneumol Clin 2018)
 - Effectifs réduits (3 % de fumeurs de cannabis > 20 ans (étude de Zhang)
 - Hétérogénéité de consommation
 - Tabagisme associé : facteur de confusion majeur
 - Population à risque: fumeurs quotidiens seuls durables ou avec tabagisme
- Effet protecteur des cannabinoïdes ??
 - Zurier RB, Burstein SH. Cannabinoids, inflammation, and fibrosis. FASEB J. 2016

Travailler sur le tabagisme et l'environnement pour prévenir le cancer bronchique

