

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Catherine KIANI

Née le 22/03/1995 à Thionville (57)

Epidémiologie de la consommation de cannabis dans le cancer broncho-pulmonaire et analyse de la réponse au traitement.

Présentée et soutenue publiquement le **05 octobre 2022** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Paul BRUNAUT, Psychiatrie et Addictologie, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur François GOUPIL, Pneumologie, PH, CH -Le Mans

Directeur de thèse : Docteur Delphine CARMIER, Pneumologie, PH, CHRU – Tours

Résumé

Introduction : Le cannabis est la deuxième substance fumée la plus consommée après le tabac. A ce jour, aucun lien de cause à effet n'est prouvé entre consommation de cannabis et cancer bronchopulmonaire (CBP). L'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients suivis au CHU de Tours pour un CBP et ayant consommé du cannabis.

Méthodes : Les données ont été recueillies du 1 mars 2021 au 31 décembre 2021 chez les patients diagnostiqués à ces dates d'un CBP de tous stades au CHU de Tours. Les données recueillies étaient d'une part la consommation de cannabis, la consommation de tabac et autres drogues à travers un auto-questionnaire ; d'autre part l'âge au moment du diagnostic, le stade du CBP, le type anatomopathologique, la biologie moléculaire, le type de traitement reçu et la durée de réponse, et les expositions professionnelles à partir du dossier patient informatisé.

Résultats : Sur les 130 patients analysés, 34 soit 26,2% avaient déclaré avoir fumé au moins une fois du cannabis dans leur vie. Tous les patients ayant consommé du cannabis étaient également tabagiques. Chez ces derniers l'âge médian au diagnostic était de 54 ans contre 66 ans chez les patients n'ayant jamais fumé de cannabis ($p < 0,001$). La durée médiane de consommation de cannabis était de 2 ans. Une mutation en biologie moléculaire était retrouvée chez 60 patients sur les 94 chez lesquels elle était disponible. Chez les non-fumeurs de cannabis 42 patients (61,8%) présentaient au moins une mutation contre 18 patients (69,2%) chez les fumeurs de cannabis. Parmi les patients mutés, une mutation KRAS G12C était retrouvée chez 9 (13,2%) des patients n'ayant pas consommé de cannabis contre 9 patients (34,6%) ayant fumé du cannabis ($p = 0,037$). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour l'analyse de survie sans progression. Il n'était pas possible de conclure pour la survie globale, la médiane de survie n'étant pas encore atteinte.

Conclusion : Les patients ayant fumé à la fois du tabac et du cannabis étaient significativement plus jeunes au moment du diagnostic de CBP. Des mutations KRAS G12C étaient significativement plus fréquentes chez ces patients. Il n'existait pas de différence significative entre nos deux groupes pour l'analyse de la survie sans progression.

Mots clés : Cannabis, cancer broncho-pulmonaire, épidémiologie, tabac, KRAS G12C

Abstract :

Introduction: Cannabis is the second most consumed smoked substance after tobacco. No link has been proven until now between cannabis use and lung cancer. The aim of our study was to describe the epidemiological characteristics of patients with lung cancer treated at the University Hospital of Tours, who consumed cannabis.

Methods: Data were collected from March 1, 2021 to December 31, 2021 in patients diagnosed with lung cancer between these dates, of all stages, at the University Hospital of Tours. Data regarding cannabis, tobacco and other drugs consumption through a self-questionnaire; on the other hand, age at diagnosis, stage of the cancer, anatomopathological type, molecular biology, type of treatment and response to treatment, and professional exposures were collected from the computerized patient file.

Results: Of the 130 patients analyzed, 34 (26.2%) declared having smoked cannabis at least once in their life. All patients who used cannabis were also smokers. The median age at diagnosis for these patients was 54 years against 66 years in patients who had never smoked cannabis ($p < 0.001$). The median duration of cannabis use was 2 years. A molecular biology mutation was found in 60 of the 94 patients in whom it was available. Among patients who never smoked cannabis, 42 patients (61.8%) presented at least one mutation against 18 patients (69.2%) among cannabis smokers. Among the mutated patients, a KRAS G12C mutation was found in 9 (13.2%) of the patients who had never consumed cannabis versus 9 patients (34.6%) who had smoked cannabis ($p = 0.037$). There was no significant difference between the two groups for the progression-free survival analysis. The median survival was not reached for the overall survival.

Conclusion: Patients who smoked both tobacco and cannabis were significantly younger at the time of diagnosis of lung cancer. KRAS G12C mutations were significantly more frequent in these patients. There was no significant difference between our two groups for the analysis of progression-free survival.

Keywords: Cannabis, lung cancer, epidemiology, tobacco, KRAS G12C

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *P dagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Universit *

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent	Dermato-vénérologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET DonatienSoins palliatifs
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie

LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINO Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
------------------------	-------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements :

Préambule :

Cette partie-là sera probablement la plus lue de toute la thèse, mais je vous préviens c'est celle qui a été la moins relue ou corrigée, elle sera donc comme je pense et comme je parle, et désolée pour les fautes d'orthographe.

Tout d'abord je te remercie toi, le lecteur qui lis ce paragraphe, car si tu es en train de le lire c'est que d'une manière ou d'une autre tu fais parti de ma vie et que si j'en suis là où j'en suis aujourd'hui c'est en partie grâce à toi. Je ne pourrai pas citer tout le monde parce que c'est impossible, mais je ferai de mon mieux, et si je t'ai oublié, je te pris de m'excuser.

PS : s'il vous plaît ne tenez pas compte de l'ordre des gens cités, j'avoue n'y avoir pas du tout fait attention.

Aux membres du jury :

À Monsieur le Professeur Patrice DIOT de me faire l'honneur de présider ce jury et d'évaluer ce travail. Les quelques staffs passés avec vous m'ont marqué, je n'ai plus jamais dis « lobe moyen droit » grâce à vous.

À Monsieur le Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, merci pour votre enseignement, j'ai appris à lire des scanners à vos côtés, j'ai essayé tant bien que mal de retenir un maximum de choses. Merci pour vos réponses toujours rapides, et à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit. Merci pour votre soutien durant ces quatre années et pour les opportunités que vous avez permis pour les années à venir.

À Monsieur le Dr Paul BRUNAUT d'avoir accepté de faire partie de mon jury afin d'avoir votre avis expert sur mon travail.

À Monsieur le Docteur François GOUPIL de faire le chemin de loin pour me faire le plaisir de faire partie de mon jury. Je suis ravie de savoir qu'on se retrouvera très vite par la suite.

À Madame le Docteur Delphine CARMIER pour trop de choses que je ne peux pas tout citer. D'abord de m'avoir proposé ce projet et d'avoir cru en moi alors que tu savais que ce n'étais pas forcément ma branche de travail favorite. Merci de m'avoir accompagnée dans toutes les étapes de ce travail, d'avoir été disponible et réactive. D'avoir, autant que moi je pense, dit aux gens « il a fait EPICCAN ? ».

Merci pour le reste aussi, tu m'as montré une médecine qui se soucie de ses patients, qui veut toujours bien faire et qui se bat pour leur prise en charge, et en même temps, tu m'as montré qu'il est possible d'avoir aussi une vie à côté. Tu as été là pour moi bien plus que sur le plan professionnel. RIP Toco mais quand même on pense à elle. Merci.

A l'équipe médicale du service de pneumologie du CHRU de Tours :

Au Docteur Julie MANKIKIAN, merci, tu m'as tellement apporté tant sur le plan professionnel que sur le plan relationnel. Au risque de répéter ce qui est souvent dit sur toi, merci de m'avoir enseigné la rigueur mais en même temps une pratique de la médecine, je dirais « pratico-pratique », en pensant toujours à l'intérêt du patient avant le « diagnostic à tout prix ». J'aime souvent dire aux gens qui ne te connaissent que par téléphone, que oui tu es stricte sur la pratique de la médecine, et que faut pas appeler sans connaître son dossier, mais quand on te connaît, on sait que tu as surtout à cœur de faire au mieux pour le patient. Nos conversations, je pense notamment à celles à quasi chaque changement de stages, ont eu de fort impact sur mes pratiques, et j'espère en être devenu un meilleur médecin.

Au Docteur Thomas FLAMENT pour tes connaissances que tu nous transmets sans limite, pour m'avoir appris à manier l'échographe comme personne. Merci aussi pour ta bonne humeur, pour tes blagues et de m'avoir appris à ne pas croire tout ce qu'on me raconte. Si tu n'étais pas là, le service serait bien plus triste. Merci aussi de te battre pour les intérêts de chacun de nous et pour ceux du service au quotidien, nous le voyons même si nous ne te le disons pas assez.

Au Docteur Éric PICHON, pour votre encadrement à chaque fois que nous avons travaillé ensemble dans un secteur ou sur un patient, vos enseignements sur la cancérologie m'ont été bien utiles pour ce travail.

Au Professeur Laurent PLANTIER, nous n'avons pas travaillé beaucoup ensemble mais à chaque fois j'ai pris plaisir à discuter avec vous des dossiers, vos connaissances physiopathologiques sont toujours bonnes à prendre, je sais que vous m'avez aidé à réfléchir plus loin quand je réfléchis à un dossier.

Au Docteur Pascal MAGRO, tu resteras mon premier chef au CHU, peut-être celui qui m'a appris à être la plus exigeante avec moi-même et avec les prises en charge des patients. Tu m'as appris qu'il ne suffit pas de connaître un patient, il faut tout savoir de lui car cela peut avoir un impact sur sa prise en charge. Je me rappelle également que tu es le premier à m'avoir recadré sur mon enthousiasme auprès des patients, je n'ai pas perdu mon enthousiasme mais j'ai appris à l'utiliser à bon escient grâce à toi. Reste comme tu es, le tonton poule du service qu'on adore.

Au Docteur Sylvie LEGUÉ, avec qui j'ai eu plaisir à travailler pendant presque 2 semestres. J'ai adoré travailler avec toi, toujours (enfin le toujours n'existe pas mais quasi toujours) de bonne humeur, dynamique, disponible quand on a besoin de toi. Tu es également vigilante sur nos erreurs et je n'ai pas peur quand je travaille avec toi, je sais que tu es là pour nous épauler mais que tu sais également nous laisser faire les choses et nous enseigner pour que nous progressions. Le CHU est chanceux d'avoir réussi à te garder.

Au Docteur Timothée BLIN, je ne te remercierai jamais assez d'avoir bien voulu faire partie du projet et d'avoir tout donné pour la partie stat, même si je n'ai pas toujours tout compris quand tu

m'expliquais les choses. Tu as toujours été réactif et présent pour nous aider. Nous n'avons pas beaucoup travaillé ensemble, mais je sais de source sûre que tu es un bon chef de clinique.

Au Docteur Fanny LISEE, ma première chef de clinique. Je me rappelle de notre première astreinte ensemble qui devait être une de mes premières, hémoptysie chez le patient réa -, en salle. Je me rappelle avoir été stressée, mais connaissant tes compétences et devant le calme que tu affichais, j'étais rassurée. Tu restes un des médecins les plus rigoureux que je connaisse et tes patients sur la côte ont de la chance de t'avoir.

Au Docteur Charlotte BALAVOINE, ma deuxième première chef de clinique au CHU, on est toujours marqué par ses premiers chefs, la première mise en place d'un optiflow, première mise en place de drain, premières visites professorales. Je me rappelle que tu étais toujours présente quand j'avais besoin de toi et je garde un très bon souvenir de cette période.

A l'équipe paramédicale du service de pneumologie du CHU de Tours :

Les gars, je vous aime ! je suis presque en train de pleurer en écrivant ces lignes. Je ne vais pas citer tout le monde car c'est impossible, mais je vous adore tous autant que vous êtes. Je suis désolée pour toutes les fois où j'ai la tête ailleurs le matin et je vous réponds à retardement, pour tout vous dire j'ai beaucoup de mal à me réveiller le matin. Mais c'est un réel plaisir pour moi d'arriver le matin, de vous dire bonjour, et d'entendre des « salut Catoche » à tout va ! Merci de m'avoir accepté comme je suis même si je sais que je peux être directive et, disons-le, chiante, je vous adore.

A Manon, merci pour tous les semestres, t'étais là du début à la fin, tu m'as bien aidé au début, et tu le sais mais je te le redis, j'adore travailler avec toi. Dynamique mais aussi intelligente, tu réfléchis plus loin que nos pres parfois pas très logiques, et tu sais tout faire en pneumo ! J'aimerais pouvoir t'amener avec moi dans mes futurs services. Reste comme tu es, retrouves la joie stp, je sais qu'elle est en toi et tu es magnifique quand tu la donne aux patients et à tes amis. Merci.

A Jessica, bon, plus vraiment dans le service de pneumo, mais tu ne t'en rappelle sûrement pas, tu étais ma première infirmière le premier jour au CHU, et heureusement ta gentillesse et tes compétences m'ont permis de survivre au début. J'adore te croiser de temps en temps (pas plus tard que une semaine avant que j'écrive cela d'ailleurs). J'espère que tu trouves ton bonheur en neuro.

A Manu, aussi dans les premières, à l'époque où j'étais bien naze, toi aussi tu m'as épaulée et soutenue plus d'une fois. Pourtant corrige-moi si je me trompe j'ai souvenir d'avoir été plutôt chiante au début... Je te remercie d'avoir quand même continué à m'aider, les internistes ont de la chance de t'avoir.

A Mathieu, dans les premiers aussi, merci pour ta bonne humeur qui semble vraiment à tout épreuve et qui rend plus lumineuse les journées les plus difficiles. Au-delà de ça tes compétences professionnelles sont également indéniables et j'ai adoré travailler avec toi, ne changes rien.

A Emeline, bonne humeur, compétente, toujours prête pour de nouvelles aventures. Tu es joyeuse, pneumologue dans l'âme, fêtarde dans le cœur, réfléchie dans le cerveau, et c'est toujours un plaisir de travailler avec toi. Ps : merci de savoir garder des secrets, t'es la meilleure.

A Anne, avec toi, pas de soucis, que des solutions. Rigoureuse dans ton travail, gentille avec tes patients, mais aussi avec les internes (il faut on est des bébés quand on arrive), tu gardes ton dynamisme et ton sourire à tout épreuve.

A Charlotte, je ne t'oublie pas, infirmière de pneumo jusqu'aux fibros, tu fais aussi parti de ma première équipe que j'ai du bien embêté, mais tu m'as non seulement supporté mais aussi appris beaucoup par tes compétences et ta pédagogie.

A Justine, tu ne liras peut-être jamais ceci. Sache que même si c'était toujours fugace, j'ai toujours adoré te voir dans mon service (quel qu'il soit).

A Marie R, j'espère que parmi toutes les Marie tu te reconnaitras, je pense que tu es un peu comme moi sur les bords : beaucoup trop enthousiaste pour ton propre bien, mais c'est pas grave ça te va bien. Changes rien, je t'adore et tu le sais.

A Chanchan, pour tes perruques et ta joie de vivre, mais aussi pour tes moments ronchons qui s'accordent bien avec les miens.

A Raph, t'étais dans les premières aussi, je me rappelle bien de ton franc parlé. Je suis contente de te revoir de temps en temps dans le service ces derniers temps.

A Caro, parce qu'on a la même gourde ! Tu as beaucoup trop d'énergie pour moi et c'est pas peu dire, j'espère que tu sauras la garder longtemps.

A Eugénie, pour ton dynamisme, ta motivation, ta gentillesse envers moi malgré mes requêtes parfois trop exigeantes.

A Pauline, petite tête blonde, pour ton franc parlé, ton énergie et ta bonne humeur. Tu sais que si tu as besoin je suis là et ça ne changera pas.

A Mélanie, bon je vais me répéter mais c'est pareil, franc parler et énergie, j'adore travailler les jours où t'es là, ton sourire embellit même les journées les plus difficiles.

A Juju, mon juju, avec tes bonjours et tes câlins qui me redonne moral et énergie. Toujours là quand j'ai besoin d'un homme fort. Gardes ta bonne humeur.

A Lucas, tu as mis du temps à me donner ton prénom, c'était pour la bonne cause tu vois. T'inquiète j'adore tes cheveux même si je te charrie dessus, tu fais ce que tu veux, de toute façon t'es parfait comme tu es.

A Océane, félicitation ma belle, t'as travaillé pour y arriver et je suis trop fière de toi, même si tu me manques beaucoup dans le service. Garde toujours ta bonne humeur et tout ira bien pour toi j'en suis sûre.

A Sylviane, pour ta rigueur, mais aussi pour ta façon d'être toujours attentive au moindre détail. On voit que ça te tient à cœur que tout soit parfait, même si on en fait souvent les frais. Je t'adore quand même tu le sais, le service ne serait pas pareil si tu n'étais pas là.

A Sandra, le roc que j'ai connu pendant ces 4 années de courriers en retard, merci de rire à mes blagues nulles et de supporter ma voix cassée dans le dictaphone. Merci du sourire toujours au rendez-vous quand je passe te voir, et de m'apporter de l'aide quand j'en ai besoin. Courage, tiens le coup.

Aux assistantes sociales Gaëlle, Mégane, Marine, merci d'être dynamiques, joyeuses, et de nous supporter, et de tous faire pour nos patients. Le service ne tournerait pas pareil sans vous.

J'en oublie pleins c'est sûr, mais merci à tous !

A l'équipe de pneumologie du CHR d'Orléans :

Au Docteur Hugues MOREL, pour votre soutien lors de mon premier semestre qui n'a pas été facile. Vos conseils m'ont grandement servi et je ne vous oublie pas. Toujours prêt à rendre service aux internes, j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec vous.

Au Docteur Nafissetou YOUNG-SANFO, ma première vraie chef quand je prenais en charge mes premiers patients. Calme, très présente et aidante. Je ne suis pas sûre que tu saches l'impact que tu as eu sur moi, on est tellement d'internes à passer. J'ai beaucoup appris dans ces premiers mois, pour cela merci.

Au Docteur Maud RUSSIER, pour ton dynamisme et tes enseignements. Nous n'avons que peu travaillé ensemble mais à chaque fois c'était toujours dans la bonne humeur et ça c'est très appréciable quand on fait le métier que l'on fait.

Au Docteur Marion CAMPANA, pour cette conversation dont tu ne te souviens sûrement pas, mais qui m'a sauvée en premier semestre, merci d'avoir pris le temps de me soutenir à un moment où j'étais complètement perdue, et d'avoir trouvé les mots justes pour me reconforter. J'aurais aimé travailler encore plus avec toi et j'espère que nos chemins se recroiseront très vite.

Au Docteur Adrien DIXMIER et au Docteur Sylvie DRUELLE, vous étiez également présents dans ce premier semestre important, merci d'avoir été toujours disponible au bout du téléphone si je me trouvais en difficulté.

A l'équipe paramédicale présente à ce moment, je ne vous oublie pas, même si on s'est éloignés. Vous avez été stables et constants dans votre soutien alors que je tâtonnais dans le noir pour comprendre ce qui se passait. J'ai un très bon souvenir de mon passage même si c'était difficile, grâce à vous ça l'étais un peu moins, et je prenais plaisir à arriver au travail tous les matins.

A l'équipe d'infectiologie du CHR d'Orléans :

A toute l'équipe, médicale, paramédicale, et secrétaires, un grand merci. Ce fut un des semestres les plus bizarre mais aussi les plus enrichissant. Tous ensemble nous avons su faire face à la crise, et la bonne volonté et la bonne humeur de chacun nous a permis de gérer cette passade difficile.

A Vincent, j'espère que tu vas bien, tu sais que je t'apprécie énormément. Ne laisses personne te changer, pas même toi-même, car tu es génial comme tu es.

A Susanna, ton accent me manque, j'espère que tu vas bien, je pense à toi à chaque fois que je vais à Disney.

A l'équipe de réanimation médicale de Tours :

Là encore j'aimerais citer tout le monde mais c'est impossible.

D'abord à l'équipe paramédicale incroyable, de jour comme de nuit, à Fred, Fred, Amélie, Antoine, Clément, Clément, Adrien, Jérémie, Charlène, Anne Laure, Valérie, et j'en passe et des meilleurs. S'il y a bien un stage où on arrive en se sentant incompetent, c'est bien là ! Pourtant avec une équipe comme la vôtre, on ne peut que se sentir bien. Apprendre à vos côtés fut un réel plaisir. J'ai adoré revenir faire des gardes et faire rougir le moniteur de décibel, pas seulement seule mais avec vous et nos éclats de rire. Ne changez rien, vous êtes tous géniaux.

Je remercie également toute l'équipe médicale qui a toujours été bienveillante et avide d'enseignement, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci d'avoir accepté de me revoir pour faire des gardes depuis 2 ans maintenant, où à chaque fois j'apprend encore de nouvelles choses.

Au Professeur Pierre François DEQUIN, pour vos enseignements, en staff et en garde, et pour votre bienveillance lors de nos entretiens. Je suis enthousiaste et je le reste, mais j'ai apprécié tous vos conseils et j'essaie de les mettre en application au quotidien.

Au Docteur Emmanuelle MERCIER, pour cette pose de drain chez M. M qui valait le coup, pour nos gardes de l'enfer où j'ai tant appris, pour ton dynamisme, ta gentillesse, ton sens clinique, et tant d'autres qualités dont il me manque les adjectifs. J'adore réfléchir aux dossiers avec toi, tu as une

façon de nous intégrer à la prise en charge des malades qui nous fait ressentir qu'on est utile, même si c'est toi qui fais tout en vrai, et j'espère de tout cœur qu'on se reverra.

Au Docteur Charlotte SALMON, pour les gardes ensembles que j'ai adoré, même si tu n'étais pas ma chef tu étais toujours disponible si j'étais en difficulté. J'adore ton enthousiasme sur les entrées « cool » et j'ai de très bon souvenir de nos réflexions à 5h du mat avec les vieux bouquins de toxico, même si à l'heure là nos cerveaux tournaient au ralenti.

Au Docteur Sophie JACQUIER, pour ton dynamisme, ton enthousiasme, tes connaissances. J'ai toujours été ravie de travailler avec toi et à te croiser dans les couloirs. Gardes ta joie de vivre et ton entrain qui te vont si bien.

Au Professeur Antoine GUILLON, pour notre première garde ensemble qui était ma première, en cette période covid, la détresse respi et l'intubation à minuit n'ont pas loupé. Même si tu es très occupé, tu es toujours à l'écoute de tes internes mais aussi de tes externes et c'est une qualité que j'admire chez toi, tu es un très bon enseignant et j'ai adoré tous les moments où on a parlé physiopath respiratoire.

Au Docteur Annick LEGRAS, qui ne lira peut-être jamais ces quelques lignes, mais que je remercie du fond du cœur. Votre rigueur rayonne dans l'hôpital et travailler à vos côtés est un enseignement de tous les instants, nous pousse tous à être chaque jour un peu meilleur. Même si vos mots sont parfois, disons-le, un peu durs, c'est toujours au service du patient que vous faites votre métier à fond et mieux que personne.

Au Docteur Lucille ROUAULT, pour nos débuts difficiles en réa 4 avec Walid et Jonathan, on s'est serrés les coudes et on s'en est sortis ensemble.

A l'équipe de médecine interne et immunologie clinique du CHU de Tours :

A l'équipe paramédicale encore une fois exceptionnelle et accueillante qui a accepté l'OVNI de pneumologie que j'étais. J'ai beaucoup apprécié ces 6 mois avec vous, j'ai l'impression qu'on s'est entraînés mutuellement et que nous avons grandi ensemble. Je suis désolée si il m'arrive parfois d'être ferme et directive, mais c'est toujours dans l'intérêt du patient, et ceux qui me connaissent savent qu'en fait je suis un vrai nounours. Je voulais vous dire que j'apprécie à sa juste valeur chacun des moments passés avec vous au travail et aussi à l'extérieur.

Au Professeur François MAILLOT, pour m'avoir permis de joindre votre équipe quelque temps et d'en tirer des enseignements qui me resteront toute ma vie. Merci pour votre bienveillance et votre écoute tout au long du semestre.

Au Docteur Yanis RAMDANI, CCA de choc, avec sa e-cigarette, c'était à la fois enrichissant et agréable de travailler avec toi, continu d'être toi.

Au Docteur Elisabeth DIOT, pour votre dynamisme et vos blagues et pour m'avoir appris des signes cliniques dont je ne soupçonnais pas l'existence.

Au Docteur Adrien BIGOT, pour le papier buvard, pour les visites où je ne comprenais rien, pour l'amylose à TTR associé à la rupture spontanée du tendon du biceps. Je n'ai retenu qu'une petite partie de tes enseignement amis c'est déjà tellement, je t'en remercie.

Au Docteur Alexandra AUDEMARD, pour tes enseignements et les cours d'anglais, ta bonne humeur toujours présente, et l'encadrement que tu fournis aux internes et aux externes.

Au Docteur Nicole FERREIRA, pour tes sourires et tes bonjours avant même que je sois interne dans le service, ta gentillesse et tes enseignements sont de bons souvenirs que je garderai de toi. Tu es proche de tes patients sans trop l'être et tes prises en charges sont toujours centrés sur le patient ce qui est appréciable.

A mes compagnons de galère :

A Tous mes coexternes durant ces trois longues années d'externat.

A Chloé, Camille, Antonine, Claire, Ines, Laura, Louise, Manon, Margaux, Morgane pour votre gentillesse à tout épreuve et votre soutien pendant la D4.

A Valentin, pour un simple bonjour qui fait une amitié à pour les 7h du mat à la revue des patrons.

A tous mes cointernes au fur et à mesure des semestres, merci à Marie P pour ce deuxième semestre où j'en ai bavé mais grâce à toi j'ai survécu, à Mathilda et Victor pour la mal inf en 2019 (les vrais sauront), à Romaine d'avoir bravé les préjugés et de nous avoir rejoint en pneumo.

A tous mes cointernes de réa, la période ne nous a pas permis de sortir assez mais on était quand même un super groupe : Chloé la bonne humeur, Augustin le jeunot, Misy le papa, Laurent le farceur, Léa le calme à toute épreuve, Paul le joyeux, Charlotte la poisse (désolée mais c'est le mot qui te convient dans le semestre, même si tu as plein d'autres qualités), Kamar la gentille. A Raph merci de m'avoir souri le premier jour à Orléans, on était stressés mais on était stressés ensemble. A Walid et Jonathan mon trio de choc, on en aura vécu des choses ! mon radiateur ne fonctionne d'ailleurs toujours pas, je vous adore.

A mes cointernes de médecine interne, les autres l'avaient rêvé, nous on l'a fait : le canap c'est nous les gars. Merci à Alexis la force tranquille, Mathilde la doc junior de choc, Juliette la fougue de la jeunesse, Yannick MNA les sweats c'est la vie, Boudou (enfin Antoine) le fétard mais consciencieux, et Anna la classe à l'italienne.

A mes premières colocs d'Orléans : Anne Sophie de m'avoir supporté pendant 6 mois dans la même chambre pour qu'on puisse avoir un salon. Lucille, pour les draps doubles qui sont difficiles à mettre

toute seule. Et Pauline (cf plus bas). Grâce à vous j'ai vécu un premier semestre idéal, où je me suis sentie soutenue et joyeuse à Orléans en hiver, et ça ce n'était pas une mince à faire.

A la grande famille des pneumongoles :

A Pauline, première vraie coloc d'Orléans, première cointerne, presque un mentor, merci de m'avoir appris à monter l'oxygène quand un patient désature (ne rigolez pas le premier jour d'internat c'est pas facile). Merci pour tous les moments à côté, pour les raquettes à l'appart, pour notre amitié qui a perduré, et bien sur merci d'avoir lancé les EPICCAN en HDJ. PS : merci à Manu pour ses blagues et sa bonne humeur à tout épreuve.

A Yan Min, cointerne de promos, mais bien plus que ça, désolée pour le câlin au premier week end, t'étais pas prête je crois. Merci pour tous les moments passés à rigoler mais aussi à râler quand on en avait besoin. Vive la team Happy. PS : merci pour tous les EPICCAN aussi !

A Marion P, pour ta bonne humeur à tout épreuve, pour nos séances de ralage en apparté, pour nos éclats de rire mais aussi le soutien dans les moments difficiles. Merci de m'avoir appris à faire la différence entre le Finistère et le Morbihan. Vive la Bretagne et bisous à la bretonne.

A Betsou, pour ta joie de vivre et ta spontanéité, pour ton sourire à tout épreuve qui redonne de l'énergie aux gens autour de toi. Tu sais aussi être à l'écoute et soutenir tes amis quand il le faut. Et bien sûr, merci pour les EPICCAN.

A Mathieu, pour nos deux semestres ensemble, pour nos galères, nos éclats de rire, nos confidences. Même si ça n'a pas été toujours facile (tmtc), c'était trop bien d'être ta cointerne pour bien des raisons. Te prends pas la tête et reste comme tu es, je t'adore.

Et à tous les autres galériens du CHU : Corentin, Tilia, Marion T., Marion F., Axelle, Alexandre, Mélanie, Ariane, Paul, Maxime, Noémie, Marie-Charlotte, Maximilien, Oksana, Wayl.

A mes amis :

A Romane, Laurène, Maëlle et Marie S, la coloc de la Ferté ! En ce semestre troublé (à plus d'un titre) d'hiver 2019, j'ai trouvé en vous de vraies amies. A part le fait que la route était longue, et bon que on a nos vies à côté maintenant, ça me manque un peu quand même de vivre avec vous. Merci pour les soirées top chef, les burgers et les pizzas, les soirées un peu arrosées, et votre soutien pour d'autres choses.

A Louise et Ems, beaucoup d'adjectifs me viennent en tête, pétillantes, drôles, musicienne, chanteuse, Celine Dion (bon c'est pas un adjectif mais ça passe). Merci d'être vous-mêmes tout simplement.

A Mathilde, mon boulet, vive les 22. Aussi souvent que je m'en souviens tu as été à mes côtés. On en aura vécu des choses, maternelle, collègue lycée, P1, et même après. Je n'ai pas les mots pour te dire

vraiment à quel point tu as impacté ma vie. Tu es la gentillesse incarnée mais tu sais dire non quand il le faut. Tu m'as toujours soutenue et j'espère avoir fait de même, et ça continuera. Tu me manques depuis l'autre bout de la France. Je pense fort à toi.

A Pauline, mon deuxième boulet. Même 25 ans après tu continue de me dire bonne année et je te souhaite toujours la bonne fête nationale américaine, si c'est pas une amitié qui dure ça. Pourtant avec des débuts plutôt conflictuels (je sais que tu t'en rappelle de mon nez), tu reste une de mes plus anciennes amies. Je sais que malgré l'éloignement et les années à peu se voir, je peux compter sur toi et j'espère que tu sais que tu peux faire de même.

A Alexia, Laurie, Sarah, Charles, Alexis, Hugo et Guillaume mes amis de Longwy. Loin des yeux mais toujours au fond de mon cœur.

A Anne So et Clémence, merci pour nos soirées, mais aussi pour votre soutien tout au long de ces (longues) années d'étude. Vous me manquez.

A Maud, pour tous les « j'ai lu un article », pour toutes nos conversations, pour ta bonne humeur.

A Marie C, alors là y en aurait des choses à raconter. Tu as été là dans des moments dont je n'ose me souvenir, mais la lueur qui émerge de ces moments troublés, c'est notre amitié. Je sais qu'on est là l'une pour l'autre même si on ne se le dit pas assez. Alors pour tous nos moments de joie, mais aussi pour tout le reste, merci.

A Thomas, merci d'être toi, merci d'être mon ami. J'adore nos conversations quel qu'elles soit. Toujours en accord quand il faut prendre une mauvaise décision. Je suis fière du médecin et de l'homme que tu es devenu.

A Célia, merci d'être là dans mon cœur et dans mon esprit, de me soutenir et de me tolérer malgré mes défauts. Merci pour toutes ces années d'étude où on a tout partagé, des joies, des réussites, des doutes, des interrogations, des soirées, des confidences, des tenues de soirée. Je te garderai toujours une place à part dans mon cœur.

A Elisa, je ne te dirai jamais assez merci, mais toute occasion de le faire est bonne à prendre. On a prouvé que l'amitié entre Serpentard et Gryffondor est possible. Un coucou dans le bus retour du WEI qui perdure à ce jour, si c'est pas beau ça. Merci pour les soirées, pour les robes, pour les conseils, pour la D4, pour nos vacances, pour nos moments à Disney, pour nos « non mais », pour les « balec », pour les « yolo », pour les « who's bad », pour le bourrito de la BU, pour ta capacité à répondre dans la minute aux sms, sauf quand tu dors. Tu es toujours là pour m'aider à voir la vie du bon côté, mais aussi pour râler quand il le faut. Merci d'être toi, d'être dans ma vie et dans mon cœur.

A Alicia, merci pour tellement de choses... On aura tout vécu ensemble, depuis la P2 toujours ensemble. Ma coloc préférée. Tant de rire, tant de pleurs, tant de câlins. Pour les soirées KL/ pizza,

pour les assiettes poules et les Tupperwares de nos mamans. Pour le soutien indéfectible. Pour ce fameux « mais je m'en fous » (tmtc). Je suis fière et heureuse de te compter dans mes amies. Je ne peux pas tous dire en quelques lignes, et ces trois mots que je n'écrirai pas mais que je pense très fort je sais qu'ils sont réciproques. Merci.

A Marie CC, tout d'abord pour ton soutien quotidien et sans faille depuis plus de deux ans. Merci d'avoir relu toutes les fautes d'orthographe du manuscrit et des différents mails envoyés. Merci pour les éclats de rire et les pleurs, pour les joies et les frayeurs, pour tous les bouquets de fleurs. Merci pour les soirées sous le plaid et les chocolats chaud. Mais plus que tout merci d'être dans ma vie, de m'aimer avec toutes mes qualités et surtout d'accepter tous mes défauts. Je n'aurai jamais pu y arriver sans toi, merci d'être toujours là pour moi. Ma vie s'est illuminée depuis que tu es à mes côtés, et j'ai hâte de voir la suite du chemin que l'on va parcourir ensemble.

A ma famille :

A Zanamoo et Amoo, pour les vacances quand j'étais petite, pour m'avoir ouvert l'esprit sur le monde, pour m'avoir appris l'allemand, pour m'avoir toujours soutenu mais aussi m'avoir arrêté quand il le fallait. Je pense fort à vous-même si je ne vous le dis pas assez.

A Dai, mon oncle que j'aime, merci d'être toi, d'être drôle, d'être généreux. Je pense fort à toi.

Au reste de mes oncles et tantes, et mes cousins, loin en distance de part les aléas de la vie, proche dans le cœur et toujours là les uns pour les autres. Je pense fort à chacun de vous.

A Kourosh, Mashid, Shanaz, Aflatoon, Sharzad, Shiela, Keyvan, Keyarash, pour toutes ces fêtes ensembles, votre place dans mon cœur est à part et à tout jamais. Je pense fort à vous.

A ma tata et mon tonton, pour toute mon enfance, pour les bons repas, pour les vacances, pour les chiffres et les lettres et question pour un champion. Vous êtes ma deuxième famille, merci pour tout.

A ma sœur, Anita, merci pour mon enfance, pour tout l'amour que tu m'as donné, pour ton soutien pendant mes études. Je suis fière du médecin que tu es devenue. A Louis, pour ton soutien. Bisous à Thomas et Antoine que j'aime tant.

A mon père, merci papa, nous avons nos caractères bien différents, tu as tes défauts, j'ai aussi les miens, mais au fond de mon cœur je t'aime, et je te remercie car si je suis qui je suis aujourd'hui c'est grâce à toi.

A ma mère, pour tout. Je n'ai pas suffisamment de mots pour te remercier. Pour ton soutien sans faille durant toutes ces années, pour m'avoir aidé à me relever sur toutes mes chutes (au sens propre ou au sens figuré), pour m'avoir donné ton amour de manière inconditionnel pendant 27 années et même neuf mois avant dont je ne me souviens pas. Tu as toujours été là et tu l'es encore. Tu as sacrifié tellement de choses pour moi. Tu es la maman parfaite. Je t'aime. Merci.

Table des matières

Abréviations	21
Introduction	22
Matériels et méthodes	23
Résultats	25
Discussion	36
Caractéristiques des patients	36
Consommation de cannabis et de tabac.....	37
Age au diagnostic	38
Expositions professionnelles	38
Anatomopathologie	38
Expression de PD-L1.....	39
La mutation KRAS	39
Etude de la survie	40
Forces et limites de l'étude.....	41
Références	42
Annexes	46

Abréviations

CBD : cannabidiol

CBP : Cancer Broncho-Pulmonaire

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

EPICCAN : EPIdémiologie de la consommation de Cannabis dans le CANncer bronchique

FC : patients Fumeurs de Cannabis

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

IQR : Interquartile range

KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

NFC : patients Non-Fumeurs de Cannabis

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives

ONU : Organisation des Nations Unies

PD-L1 : Programmed cell Death Ligand 1

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SSP : Survie Sans Progression

THC : Delta 9-tetrahydrocannabinol

Introduction

Le cannabis est la deuxième substance fumée la plus consommée dans le monde après le tabac. La prévalence de sa consommation a augmenté de 1992 à 2014 de manière importante, que ce soit pour un usage expérimental ou régulier (Annexe 1). La proportion des usagers dans l'année s'est stabilisée à 11% soit 1 adulte sur 10, et on note un léger recul des usagers réguliers de 3,6% en 2017 à 3,2% en 2020. Le cannabis demeure de très loin la première substance illicite la plus expérimentée en France : en 2020, 46 % des adultes âgés de 18 à 64 ans déclarent avoir déjà consommé du cannabis au cours de leur vie (1). On note également un changement d'opinion vis-à-vis de son utilisation. En effet le cannabis faisait partie du quatrième tableau de la convention unique sur les stupéfiants de l'ONU dans lequel figure les drogues les plus dangereuses et les plus addictives du monde. Le 2 décembre 2020 a été voté son retrait de ce tableau afin de faciliter son usage médical. Plus de 50 pays ont adopté des programmes relatifs au cannabis médicinal, tandis que le Canada, l'Uruguay et 15 États américains ont même légalisé son usage récréatif (2).

La plante de cannabis contient plus de 400 métabolites secondaires, dont certains microorganismes pathogènes, métaux lourds et pesticides dont l'impact sur le corps humain est encore trop peu décrit dans la littérature. Deux substances bioactives ont été identifiées comme majoritaires : le Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD).

On retrouve des similitudes qualitatives avec des différences quantitatives entre la fumée de tabac et celle du cannabis (3,4). Le niveau d'ammoniac est 20 fois plus élevé dans la marijuana. L'oxyde nitrique, le cyanure d'hydrogène et certaines amines aromatiques y sont trois à cinq fois plus concentrées que dans la fumée de tabac (5). Certains hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), dont l'exposition peut augmenter le risque de cancer bronchopulmonaire (CBP) (6,7), sont présents en plus faible concentration dans la fumée principale de marijuana, mais à des taux plus élevés dans la fumée secondaire (5).

L'altération de la muqueuse bronchique par la consommation de cannabis a déjà été observée sur l'analyse histologique de biopsies bronchiques. Les fumeurs de cannabis sans consommation de tabac associée ont au moins autant d'altérations de la muqueuse bronchique que les fumeurs de tabac, comparativement aux non-fumeurs. Le nombre d'anomalies histologiques est fortement augmenté lors de la combinaison de consommation de tabac et marijuana, suggérant un effet synergique de ces deux substances (8). Ces données restent histologiques et l'association clinique avec le développement d'une éventuelle néoplasie au décours ne peut être affirmée sur ces simples constatations.

Au CHU de Tours, nous prenons en charge chaque année environ 175 nouveaux patients pour la découverte d'un CBP (9). Un nombre important de ces patients rapporte une consommation antérieure de cannabis, cette consommation est souvent régulière et sur plusieurs années. La relation spécifique entre cannabis et CBP est difficile à établir (10). Certaines études de petit effectif et rétrospectives ont déjà été menées en ce sens, mais les biais importants ne permettent pas de conclure (11).

Nous avons réalisé au CHU de Tours une étude observationnelle analytique dont l'objectif principal est d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques de nos patients atteints de CBP qui ont consommé du cannabis, et de comparer leurs caractéristiques à ceux n'en ayant jamais consommé. Les objectifs secondaires sont d'analyser la réponse objective au traitement et d'évaluer la survie sans progression des patients consommateurs ou non de cannabis.

Matériels et méthodes

L'étude Epidémiologie de la Consommation de Cannabis dans le cancer broncho-pulmonaire (EPICCAN) est une étude observationnelle, épidémiologique, monocentrique et prospective. Dans le cadre de la législation française, un consentement éclairé et l'accord du Comité de

Protection des Personnes ne sont pas nécessaires pour conduire une étude non interventionnelle sur les données (hors loi Jardé). Une lettre d'information expliquant les objectifs de l'étude était remise à chaque patient. Un formulaire d'opposition était remis et rempli par les patients qui refusaient de participer. Les données étaient anonymisées et compilées en accord avec les recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Le fichier d'étude a été enregistré dans le registre du CHRU de Tours.

Les critères d'inclusion étaient des patients adultes, pris en charge pour un CBP de tout stade au CHU de Tours, dont le premier diagnostic a été établi entre le 1 mars 2021 et le 31 décembre 2021. Seuls les patients avec un diagnostic confirmé de CBP par examen anatomopathologique ou cytologique ont été pris en compte et dont le dossier était discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

La consommation de cannabis inhalé, d'autres formes de prise de cannabis, d'autres drogues consommées et la consommation de tabac étaient recueillies par un questionnaire remis à chaque patient (Annexe 2). Pour la consommation de cannabis, la fréquence et la durée d'exposition précise étaient recueillies afin d'établir au mieux une consommation en joint-année (JA), sachant que 1JA équivaut à un joint par jour pendant 1 an.

Le questionnaire était remis aux patients soit lors d'un passage en consultation, soit lors d'une hospitalisation en secteur conventionnel ou en hôpital de jour. Pour chaque patient les données d'âge au moment du diagnostic, de stade du CBP au moment du diagnostic, de type histologique, de biologie moléculaire, du type de traitement avec les différentes dates de rechute après chaque traitement, et les expositions professionnelles ont été recueillies à partir du dossier patient informatisé du CHRU de Tours (Millenium®-Cerner, North Kansas, Etats-Unis) et analysées par tableur Excel.

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (IQR1-IQR3) et en moyenne (+/- écart type) et les variables qualitatives en effectif (pourcentage). Concernant les analyses univariées : les comparaisons de moyennes ont été réalisées à l'aide d'un test de Student. Les comparaisons de pourcentage ont été réalisées à l'aide d'un test de Fisher. Les courbes de survie ont été représentées à l'aide de courbes de Kaplan Meier. La comparaison des courbes a été réalisée par un test du Log Rank. L'Hazard Ratio a été estimé à l'aide d'un modèle de Cox. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Résultats

Sur la période donnée, 284 patients ont été screenés. Parmi eux 4 ont refusé de participer, 4 sont décédés avant inclusion et 1 n'a pas pu répondre aux questions devant un trouble de conscience sur métastases cérébrales. Au total 275 patients ont rempli le questionnaire ; 142 ont été exclus devant une date de premier diagnostic histologique hors des dates d'inclusions ; 4 ont été exclus devant des diagnostics de mésothéliome. Au total 130 patients ont pu être analysés (Figure 1).

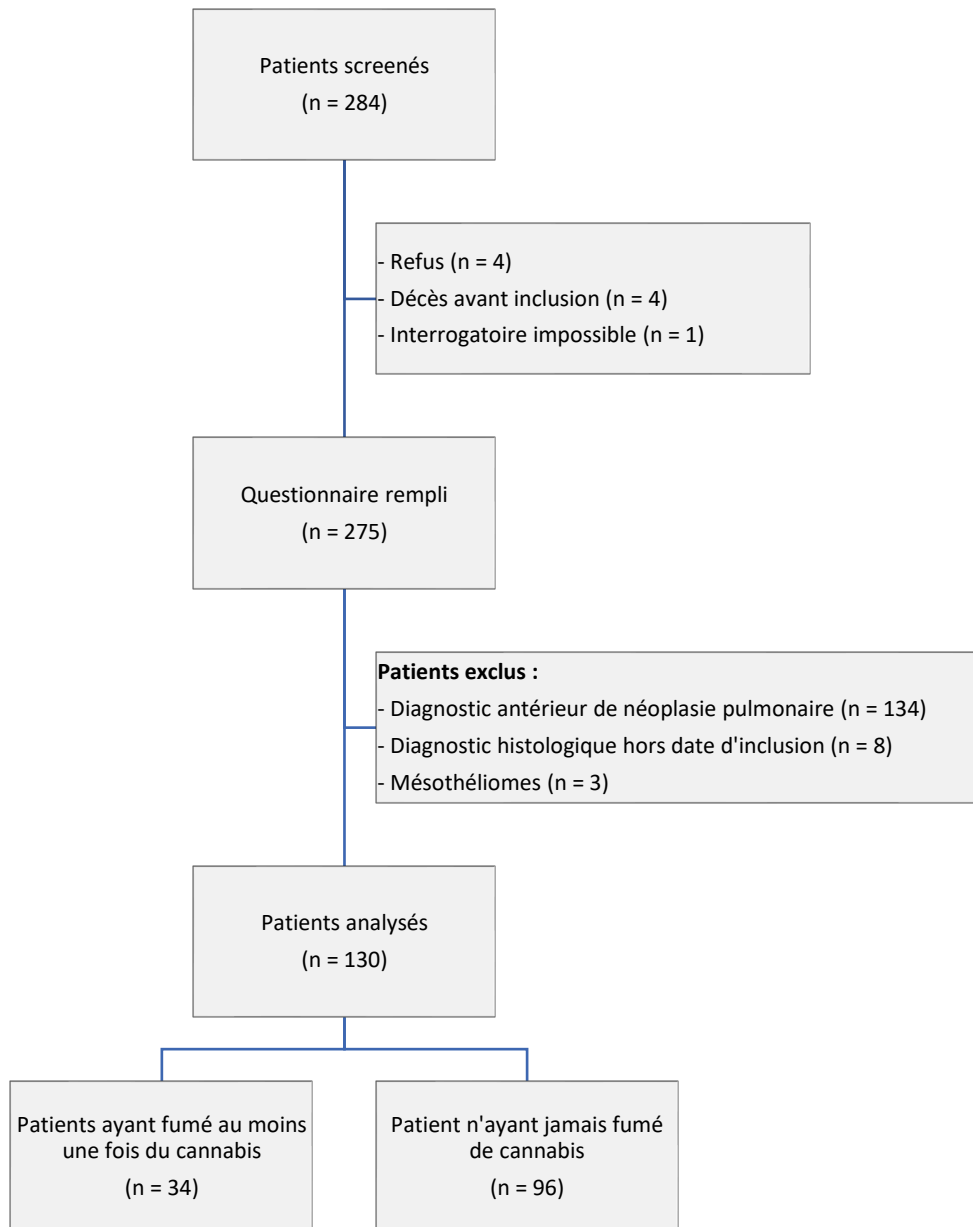


Figure 1 : Diagramme de flux de la population

On retrouvait 84 hommes soit 64,6%, et 46 femmes soit 35,4%. Parmi eux 34 patients ont déclaré avoir fumé au moins une fois du cannabis soit 26,2%. Chez ces derniers, 20 (58,8%) étaient des hommes et 14 (41,2%) des femmes.

L'âge médian de la population globale au moment du diagnostic était de 66 ans (57-72). Chez les fumeurs de cannabis, l'âge médian au moment du diagnostic était de 54 ans (50-60), contre 68 ans (61-73) chez les patients n'ayant jamais fumé de cannabis ($p < 0,001$) (Tableau 1).

Sur la population étudiée, 9 (6,9%) patients avaient consommé du cannabis sous une autre forme qu'inhalée (CBD ou THC le plus souvent ingéré), 3 (3,12%) chez les non-fumeurs de cannabis (NFC) et 6 (17,7%) chez les fumeurs de cannabis (FC).

Dans le groupe FC, sur les 9 patients ayant déjà consommé d'autre toxique que du cannabis : 6 patients avaient également déjà consommé de la cocaïne, 3 patients de l'héroïne, 2 patients de l'ecstasy, 1 patient de la méthadone, 1 patient a répondu « un peu de tout ». Aucun des patients NFC n'avait consommé d'autre toxique.

Dans la population totale on retrouvait 116 (89,2%) patients tabagiques, 34/34 dans le groupe FC et 82/96 patients dans le groupe NFC. La médiane de consommation de tabac était de 30 (20-44) paquets-années (PA) chez les FC, et de 40 (20-50) chez les NFC ($p=0,3$). La profession a été retrouvée dans les dossiers chez 125 patients. On retrouvait significativement moins de patients avec des expositions professionnelles dans le groupe FC comparé au groupe NFC (7 patients soit 20,6% contre 38 patients soit 41,8% respectivement) ($p=0,028$) (Tableau 1).

Caractéristiques	Total : N = 130	NFC ¹ : N = 96	FC ² : N = 34	p-value
Age ³	66 (57-72) / 64 (+/-10)	68 (61-73) / 67 (+/-9)	54 (50-60) / 56 (+/-8)	<0,001
Sexe ⁴				0,4
Homme	84 (64,6%)	64 (66,7%)	20 (58,8%)	
Femme	46 (35,4%)	32 (33,3%)	14 (41,2%)	
Cannabis autre forme ⁴				0,010
Non	121 (93,1%)	93 (96,9%)	28 (82,4%)	
Oui	9 (6,9%)	3 (3,1%)	6 (17,6%)	
Autres toxiques ⁴				<0,001
Non	121 (93,1%)	96 (100,0%)	25 (73,5%)	
Oui	9 (6,9%)	0 (0,0%)	9 (26,5%)	
Tabac ⁴				0,020
Non	14 (10,8%)	14 (14,6%)	0 (0,0%)	
Oui	116 (89,2%)	82 (85,4%)	34 (100,0%)	
Tabac quantité ^{3,5}	35 (20-46) / 35 (+/-18)	40 (20-50) / 36 (+/-18)	30 (20-44) / 33 (+/-17)	0,3
Expositions professionnelles ⁴ (N = 125)				0,028
Non	80 (64,0%)	53 (58,2%)	27 (79,4%)	
Oui	45 (36,0%)	38 (41,8%)	7 (20,6%)	

¹Non -fumeurs de cannabis

²Fumeurs de cannabis

³Médiane (25%-75%) / Moyenne (+/- écart type)

⁴n (%)

⁵Paquets-années

Tableau 1 : description de la population et des réponses au questionnaire

Chez les patients ayant fumé du cannabis, la consommation était majoritairement inférieure 1 fois/semaine pour 21 patients (61,7%). La durée de consommation médiane était de 2 ans (0-10), la consommation médiane en était de 0,45 JA (0-10) (Tableau 2).

Caractéristiques	N = 34
Type de consommation ¹	
Une fois	6 (17,6%)
Occasionnelle	15 (44,1%)
1 par semaine	2 (5,9%)
1-5/jour	7 (20,6%)
5-10/jour	4 (11,8%)
>10/jour	0 (0,0%)
Durée de consommation ²	2 (0-10) / 8 (+/-13)
Consommation Cannabis (JA) ³⁻⁴	0,45 (0-10) / 24 (+/-56)

¹n (%)

²Années

³JA = Joints-années

⁴Médiane (25%-75%) / Moyenne (+/- écart type)

Tableau 2 : Description de la consommation dans le sous-groupe des fumeurs de cannabis

Les types histologiques retrouvés étaient l'adénocarcinome chez 73 patients (56,2%), le carcinome épidermoïde chez 24 patients (18,5%), et le carcinome neuroendocrine à petites cellules (APC) chez 19 patients (14,6%), un carcinome peu différencié non APC chez 6 patients (4,6%), un carcinome indifférencié chez 3 patients (2,3%), un CBP d'autre classe chez 3 patients (2,3%), et un double contingent chez 2 patients (1,5%).

Quand on comparait les deux groupes, il n'était pas trouvé de différence significative sur la distribution des différentes classes histologiques (p=0,2) (Tableau 3). En analyse univariée, le carcinome épidermoïde était significativement moins fréquent chez les patients FC comparée aux patients NFC (2 soit 5,9% versus 22 soit 22,9%, p= 0,028).

Caractéristiques	Total : N = 130	NFC ¹ : N = 96	FC ² : N = 34	p-value
CBP Type Histologique ³				0,2
Adénocarcinome	73 (56,2%)	53 (55,2%)	20 (58,8%)	
Carcinome épidermoïde	24 (18,5%)	22 (22,9%)	2 (5,9%)	
Carcinome indifférencié	3 (2,3%)	2 (2,1%)	1 (2,9%)	
Carcinome neuroendocrine APC	19 (14,6%)	13 (13,5%)	6 (17,7%)	
Carcinome peu différencié non APC	6 (4,6%)	3 (3,1%)	3 (8,8%)	
Autre classe	3 (2,3%)	2 (2,1%)	1 (2,9%)	
Double contingent	2 (1,5%)	1 (1,0%)	1 (2,9%)	
Carcinome épidermoïde ³				0,028
Non	106 (81,5%)	74 (77,1%)	32 (94,1%)	
Oui	24 (18,5%)	22 (22,9%)	2 (5,9%)	
Carcinome peu différencié non APC ³				0,2
Non	124 (95,4%)	93 (96,9%)	31 (91,2%)	
Oui	6 (4,6%)	3 (3,1%)	3 (8,8%)	

¹Non -fumeurs de cannabis

²Fumeurs de cannabis

³n (%)

Tableau 3 : caractéristiques histologiques

Le CBP était découvert à un stade IV chez 86 patients (66,2%), à un stade III chez 31 patients (23,8%), à un stade II chez 6 patients (4,6%), à un stade I chez 6 patients (4,6%), et un patient (0,8%) à un stade 0. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (Tableau 4).

Caractéristiques	Total : N = 130	NFC ¹ : N = 96	FC ² : N = 34	p-value
Stade du Cancer ³				0,6
Stade 0	1 (0,8%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	
Stade I	6 (4,6%)	4 (4,2%)	2 (5,9%)	
Stade II	6 (4,6%)	6 (6,3%)	0 (0,0%)	
Stade III	31 (23,8%)	24 (25,0%)	7 (20,6%)	
Stade IV	86 (66,2%)	61 (63,5%)	25 (73,5%)	

¹Non -fumeurs de cannabis

²Fumeurs de cannabis

³n (%)

Tableau 4 : stade du CBP au diagnostic

Sur les 130 patients, la recherche en biologie moléculaire n'avait pas été réalisée car non indiquée chez 19 patients atteints de carcinome neuroendocrine APC, et chez 17 autres patients atteints d'un carcinome épidermoïde. Sur les 94 patients chez qui elle était disponible, on retrouvait au moins une mutation spécifique ou un réarrangement génique chez 60 de ces patients (63,8%) (Tableau 5). Dans le groupe NFC, 42 patients (61,8%) avaient une anomalie retrouvée en biologie moléculaire, contre 18 (69,2%) dans le groupe FC ($p = 0,5$). On constatait une tendance dans le groupe FC à faire plusieurs mutations au sein du même CBP (7 patients FC (38,9%) avec au moins deux mutations concomitantes contre 7 patients NFC (16,8%) ; $p=0,095$). Les analyses univariées comparant les deux populations sur les différentes mutations sont représentées dans le tableau 5. Seule la mutation KRAS G12C était significativement plus fréquente avec 9 sur 26 patients dans le groupe FC (34,6%) contre 9 sur 68 patients dans le groupe NFC (13,2% ; $p = 0,037$).

Caractéristiques	Total : N = 60	NFC ¹ : N = 42	FC ² : N = 18	p-value
Nombre de mutations ³				0,095
1	46 (76,7%)	35 (83,3%)	11 (61,1%)	
≥ 2	14 (23,3%)	7 (16,7%)	7 (38,9%)	

Caractéristiques	Total : N = 94	NFC ¹ : N = 68	FC ² : N = 26	p-value
EGFR ³				0,10
Non	86 (91,5%)	60 (88,2%)	26 (100,0%)	
Oui	8 (8,5%)	8 (11,8%)	0 (0,0%)	
BRAF V600E ³				>0,9
Non	92 (97,9%)	66 (97,1%)	26 (100,0%)	
Oui	2 (2,1%)	2 (2,9%)	0 (0,0%)	
BRAF Autre Mutation ³				0,5
Non	92 (97,9%)	67 (98,5%)	25 (96,1%)	
Oui	2 (2,1%)	1 (1,5%)	1 (3,9%)	
KRAS G12C ³				0,037
Non	76 (80,9%)	59 (86,8%)	17 (65,4%)	
Oui	18 (19,1%)	9 (13,2%)	9 (34,6%)	
KRAS autre mutation ³				0,10
Non	81 (86,2%)	56 (82,3%)	25 (96,1%)	
Oui	13 (13,8%)	12 (17,7%)	1 (3,9%)	
ALK ³				>0,9
Non	93 (98,9%)	67 (98,5%)	26 (100,0%)	
Oui	1 (1,1%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	
ROS ³				>0,9
Non	93 (98,9%)	67 (98,5%)	26 (100,0%)	
Oui	1 (1,1%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	
STK11 ³				0,3
Non	81 (86,2%)	60 (88,2%)	21 (80,8%)	
Oui	13 (13,8%)	8 (11,8%)	5 (19,2%)	
MET ³				0,6
Non	89 (94,7%)	65 (95,6%)	24 (92,3%)	
Oui	5 (5,3%)	3 (4,4%)	2 (7,7%)	
STK11 + KRAS ³				>0,9
Non	89 (94,7%)	64 (94,1%)	25 (96,1%)	

Oui	5 (5,3%)	4 (5,9%)	1 (3,9%)	
Autre type de mutation ³				0,066
Non	83 (88,3%)	63 (92,7%)	20 (76,9%)	
Oui	11 (11,7%)	5 (7,3%)	6 (23,1%)	

¹Non -fumeurs de cannabis

²Fumeurs de cannabis

³n (%)

Tableau 5 : analyse de biologie moléculaire

Sur les 107 patients chez qui il était disponible, on ne retrouvait pas de différence significative sur le taux d'expression de PD-L1 entre les deux groupes (Tableau 6).

Caractéristiques	Total : N = 107	NFC ¹ : N = 81	FC ² : N = 26	p-value
Taux d'expression du PD-L1 ³				0,4
<1%	30 (28,1%)	24 (29,6%)	6 (23,1%)	
1-50%	41 (38,3%)	28 (34,6%)	13 (50,0%)	
>50%	36 (33,6%)	29 (35,8%)	7 (26,9%)	

¹Non -fumeurs de cannabis

²Fumeurs de cannabis

³n (%)

Tableau 6 : taux d'expression du PD-L1

Sur les 130 patients recueillis, 5 patients (5,2%) dans le groupe NFC et 1 patient (2,9%) dans le groupe FC n'avaient pas reçu de traitement devant un état clinique trop altéré au moment de la découverte du CBP, ou par refus du patient. Le tableau 7 détaille les traitements de première ligne. Il n'y avait pas de différence significative entre les traitements de première ligne (Tableau 7).

Caractéristiques	Total : N = 124	NFC ¹ : N = 91	FC : N ² = 33	p-value
Traitement de première ligne ³ :				0,060
Chirurgie seule	7 (5,7%)	5 (5,5%)	2 (6,1%)	
Chirurgie + Chimiothérapie adjuvante ou néo adjuvante	8 (6,4%)	8 (8,8%)	0 (0,0%)	
Thérapie ciblée	8 (6,4%)	8 (8,8%)	0 (0,0%)	
Radio-chimiothérapie concomitante	7 (5,7%)	5 (5,5%)	2 (6,1%)	
Radio-chimiothérapie puis entretiens par immunothérapie	12 (9,7%)	7 (7,7%)	5 (15,1%)	
Chimiothérapie seule	34 (27,4%)	27 (29,6%)	7 (21,2%)	
Immunothérapie seule	16 (12,9%)	13 (14,3%)	3 (9,1%)	
Chimiothérapie + Immunothérapie	32 (25,8%)	18 (19,8%)	14 (42,4%)	

¹Non -fumeurs de cannabis

²Fumeurs de cannabis

³n (%)

Tableau 7 : Traitement de première ligne

Les analyses de survie n’avaient été réalisées que sur les patients métastatiques, en effet chez les patients localisés ou localement avancés la durée de suivi était insuffisante pour observer une différence. Chez les patients métastatiques la durée médiane de traitement avant rechute était de 6 mois (4-9) dans le groupe NFC contre 4 (2-8) dans le groupe FC (p = 0,13) (Tableau 8). Il n’existait pas de différence significative que ce soit concernant l’analyse de survie sans progression entre les patients fumeurs ou non de cannabis (HR = 1,108 (IC = 0,65 - 1,89) ; p = 0,68) (Figure 2), ou concernant l’analyse de survie globale entre les 2 groupes de patients fumeurs ou non de cannabis (HR = 0,51 (IC = 0,22 - 1,16) ; p = 0,1), mais la médiane de survie n’avait pas été atteinte pour cette dernière (Figure 3).

Caractéristiques	Total : N = 90	NFC ¹ : N = 66	FC ² : N = 24	p-value
Durée du traitement de première ligne ³⁻⁴	6 (3-9) / 6 (+/-4)	6 (4-9) / 7 (+/-4)	4 (2-8) / 5 (+/-4)	0,13
Rechute ⁵	65 (72,2%)	46 (69,7%)	19 (79,2%)	0,4

¹Non -fumeurs de cannabis

²Fumeurs de cannabis

³Mois

⁴Médiane (25%-75%) / Moyenne (+/- écart type)

⁵n (%)

Tableau 8 : analyse de la survie sans progression

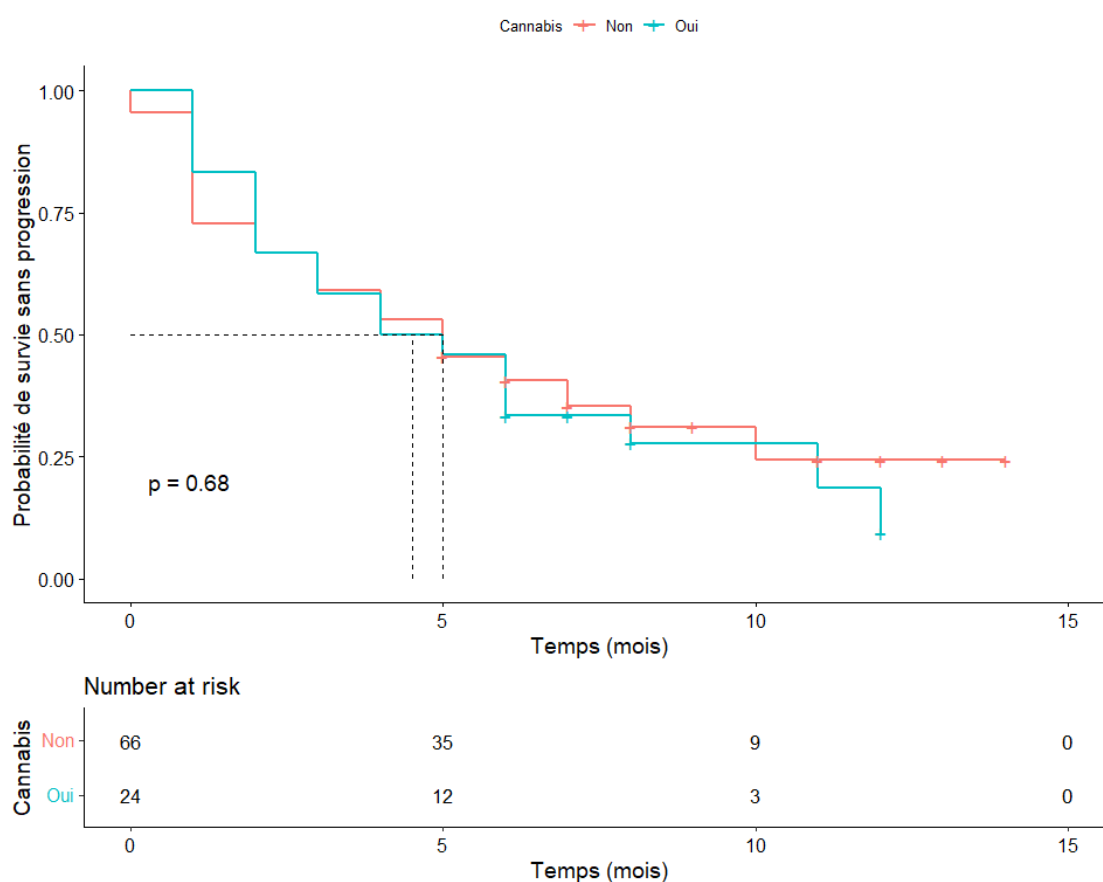


Figure 2 : Survie sans progression (SSP) chez les patients métastatiques. La médiane de SSP : 4,5 mois (IC95 : 3-inf) chez les fumeurs de cannabis contre 5 mois (IC95 : 3-7) chez les non-fumeurs de cannabis

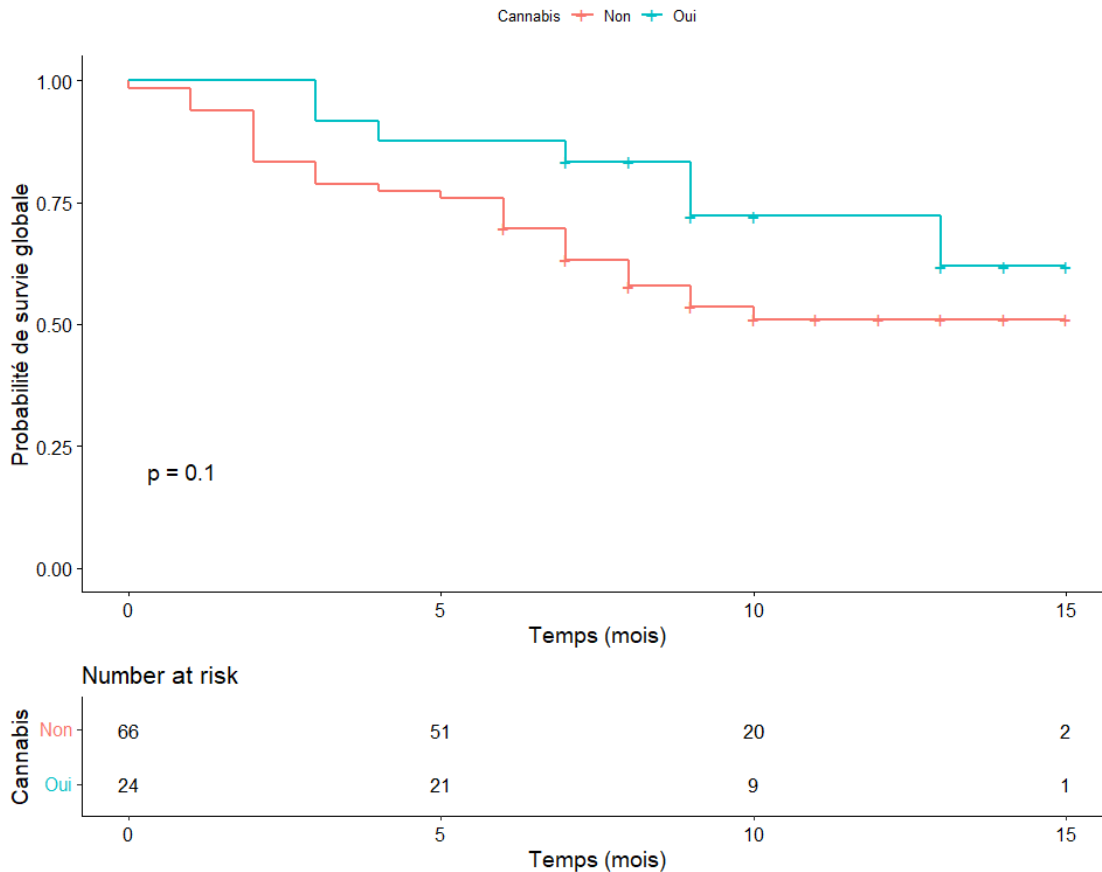


Figure 3 : Survie globale dans la population métastatique ; médiane de survie non atteinte

Discussion

Nos analyses mettent en évidence que les patients ayant fumé à la fois du cannabis et du tabac étaient plus jeunes au moment du diagnostic de CBP. Ces derniers avaient significativement plus de mutation KRAS G12C. Il n'y avait pas de différence sur la survie sans progression chez les patients ayant fumé du cannabis.

Caractéristiques des patients

Sur les 130 patients de cette étude 65,4% étaient des hommes, le type histologique majoritaire était l'adénocarcinome pour 54,9% des patients et l'âge médian au diagnostic était de 66 ans (57-72). Ces chiffres sont superposables aux données d'études antérieures. Dans une thèse réalisée entre 2018 et 2019 dans la région Centre-Val de Loire, les patients diagnostiqués de

CBP sont des hommes dans 72,4% des cas, avec une majorité d'adénocarcinomes (47,6%) et d'âge médian au moment du diagnostic de 66 ans (59-73) (9). L'étude KBP 2010 qui a recruté de manière exhaustive 7051 patients atteints de CBP dans 104 centres hospitaliers de France, trouve une majorité d'hommes avec 75,7% de la population, 89,1% de tabagiques sevrés ou actifs, et une part prédominante d'adénocarcinomes à 45,4% (12). L'actualisation des données en 2020 trouve une diminution du sexe ratio avec seulement 65,4% d'hommes et une augmentation de la proportion d'adénocarcinomes (13).

Consommation de cannabis et de tabac

Dans notre étude, 34 patients soit 26,2% de notre échantillon ont déclaré avoir fumé au moins une fois du cannabis. Selon l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OFDT), la France est le premier pays européen en terme de consommation de cannabis, 44,8 % des Français entre 18 et 64 ans en a fumé au moins une fois dans sa vie (14). Au Canada, une étude de 2018 réalisée dans plusieurs centres d'oncologie, chez tous les patients atteints de cancer sans distinction (n = 1928), retrouve une consommation de cannabis au moins une fois chez 43% des patients sondés (15). L'étude KBP 2020 trouve 3,6% de consommateurs de cannabis dans sa population générale, mais 28,3% chez les moins de 50 ans (13).

Les méthodes de consommation peuvent être inhalées, ingérées, vaporisées ou absorbées par la peau ou les muqueuses (16–18). Les variations de dose de cannabis liées aux différentes plantes et techniques d'inhalation limitent les analyses de dose à effet. Dans notre étude nous avons distingué cannabis fumé des autres formes de cannabis. La consommation de tabac entre les deux groupes (FC et NFC) n'était pas significativement différente, et on notait plutôt une tendance à une moindre consommation dans le groupe FC avec 30PA (20-44) contre 40 PA (20-50) dans le groupe NFC. Cette différence pourrait être due à l'âge plus précoce au moment du diagnostic chez les patients FC. Par ailleurs, le cannabis est le plus souvent consommé de manière concomitante avec le tabac pour favoriser sa combustion (19). Ce mode de

consommation intriquée biaise la quantification de la prise de tabac et limite l'analyse des effets spécifiques sur le poumon (10).

Age au diagnostic

L'âge médian au moment du diagnostic était significativement plus jeune chez les FC avec 54 ans (50-60) contre 68 ans (61-73) chez les NFC. Dans une étude de 1994, Sridhar et al. ont rapportant une série de 110 cas de CBP chez des sujets âgés de 27 à 87 ans, la prévalence de consommation de cannabis (actuelle ou ancienne) est de 100 % chez les 13 sujets de moins de 45 ans alors qu'elle n'est que de 6 % chez les sujets âgés de 45 ans ou plus (11). En 2008, Aldigton et al. dans une étude cas-témoin en Nouvelle-Zélande étudient des sujets âgés de ≤ 55 ans atteints de CBP et montrent une association positive entre consommation de cannabis et CBP pour une consommation $>10,5$ JA avec un OR ajusté de 5,7 (IC 95 % : 1,5 - 21,6) (20).

Expositions professionnelles

Dans notre étude, il y avait plus d'expositions professionnelles chez les patients n'ayant jamais fumé de cannabis que chez les autres. Ce résultat était significatif avec 20,6% chez les FC contre 41,8% chez les NFC ($p = 0,028$). On peut suggérer que la population NFC étant plus âgée n'avait pas encore bénéficié des mesures de protection au travail mises en place notamment depuis l'interdiction de l'amiante en 1997 (21). Une analyse du niveau socioéconomique entre les deux groupes aurait également pu être intéressante pour répondre à la question.

Anatomopathologie

Dans notre étude, on retrouvait de manière significative moins de carcinomes épidermoïdes chez les FC avec 2 patients soit 5,9% contre 22 patients soit 22,9% chez les NFC. Les explications de cette différence pourraient provenir de l'âge plus jeune des patients et de la différence de mode de consommation de tabac entre les deux groupes, soutenant l'hypothèse d'une physiopathologie bien distincte entre les deux substances dans leur pathogénie.

Expression de PD-L1

Dans notre étude, aucune différence n'a été mise en évidence concernant l'expression du PD-L1 dans les deux groupes. Aldea et son équipe, dans une étude récente réalisée à l'institut Gustave Roussy, ont analysé les caractéristiques moléculaires de tumeurs pulmonaires non APC chez des patients fumeurs de cannabis. Cette étude rétrospective a inclus 34 patients atteints de CBPNC âgés de 50 ans ou moins, ayant fumé au moins 10 joints par mois sur une période supérieure ou égale à 1 an. La moitié des patients avaient une expression de PD-L1 <1% (22). Dans notre étude nous avons retrouvé 23,1% de patients avec un PD-L1 <1%. Ces différences peuvent s'expliquer par les petits effectifs respectifs des deux études.

La mutation KRAS

Environ 90 à 95 % des CBP avec mutation KRAS surviennent chez des patients tabagiques (23,24). La mutation de l'exon 12 du gène KRAS est une variation mononucléotidique où la glycine est remplacée par la cystéine dans le codon 12. Lorsqu'elle était recherchée, KRAS G12C était significativement plus souvent présente chez les patients FC que chez les patients NFC. Une tendance pour une fréquence augmentée de cette mutation chez les patients forts consommateurs de cannabis a également été observée dans la cohorte de Aldea et al (22).

KRAS G12C est liée à l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) (25,26). Les taux de HAP sont plus élevés dans la fumée secondaire de cannabis par rapport au tabac (5,27). Le mode d'inhalation particulier avec la marijuana par rapport au tabac (un volume de bouffées environ deux tiers plus grand, une profondeur d'inhalation un tiers plus grande et un temps d'apnée quatre fois plus long) pourrait aussi majorer l'exposition aux HAP (4). Il y aurait donc un effet toxique synergique entre le tabac et le cannabis qui pourrait expliquer une prépondérance de la mutation KRAS G12C chez les patients FC. Les mutations KRAS sont associées à une mauvaise réponse aux thérapies standards (28), cependant l'utilisation

d'inhibiteurs sélectifs de KRAS G12C pourrait avoir un bénéfice clinique sur la survie des patients (29).

Etude de la survie

Il n'y avait pas de différence significative sur la survie sans progression (SSP) entre nos deux groupes. La médiane de survie n'avait pas été atteinte pour une analyse de survie globale ne permettant pas de conclure.

Pourtant, les cannabinoïdes sont suspectés d'avoir un impact négatif sur la réponse au traitement notamment sur l'immunothérapie en raison de l'action anti-inflammatoire du THC médiée par les récepteurs CB2 fortement exprimées à la surface des cellules immunitaires (30,31). Taha et al. ont conduit une étude chez 140 patients atteints de mélanome, CBP, et cancer du rein à cellules claires traités par Nivolumab (32). Parmi eux 51 fumaient du cannabis durant le traitement par immunothérapie. Ils ont retrouvé un taux de réponse au traitement chez les patients NFC avec CBP de 33,3% contre 17,6% chez les FC ($p=0,128$), et au cours des mélanomes et des cancers du rein à cellules claires 43,3% chez les patients NFC contre 10% chez les FC ($p=0,084$).

A l'inverse, de nombreuses études mettent en avant le bénéfice des traitements par les cannabinoïdes thérapeutiques (et non par le cannabis inhalé) sur la prise en charge des effets indésirables des chimiothérapies (33–36). Certaines vont même plus loin en affirmant une activité antinéoplasique du THC ou du CBD sur plan pharmacodynamique (37), dans des modèles *in vitro* de cellules cancéreuses ou *in vivo* sur des souris (38,39), voire même un case report en vie réelle (40). Cependant les données sont insuffisantes pour considérer le cannabis comme un agent anti-cancéreux (41).

Forces et limites de l'étude

La principale force de notre étude était son caractère prospectif qui limite le risque de données manquantes. En effet les données de consommation de cannabis ont été recueillies sur un mode déclaratif direct chez tous les patients diagnostiqués d'un CBP, notamment sans distinction notamment d'âge, afin d'éviter tout biais de sélection. L'effectif est exhaustif et représentatif de la population suivie au CHU Tours.

L'une des limites de notre étude est l'absence de distinction entre les patients fumants encore activement du cannabis et les consommations anciennes, ce qui pourrait influencer sur la réponse au traitement. Le faible effectif de notre population (N=130) ne nous permettait pas de réaliser les analyses de survie en sous-groupe de traitement reçu. Ces données auraient pu être intéressantes au vu des possibles interactions entre immunothérapie et cannabis (30–32).

Toutes les données recueillies étaient basées sur l'auto déclaration et donc sujettes à un biais important. Six patients sur 34 des FC ont déclaré n'avoir fumé que une fois du cannabis, et 15 patients ont déclaré en fumer occasionnellement. En France l'utilisation du cannabis reste illicite sauf à usage médical très strict (42), il existe probablement un biais déclaratif important sous estimant la consommation. Par ailleurs, l'âge de début de consommation de cannabis n'a pas été recueilli. Cela aurait pu être intéressant car quelques études suggèrent qu'un usage débutant jeune (avant 16 ans) accroît le risque de CBP (20,43).

Conclusion

Les patients tabagiques ayant également eu une consommation de cannabis sont plus jeunes au moment de la découverte d'un CBP et présentent une augmentation de la fréquence de mutation KRAS G12C. La consommation de cannabis ne semble pas influencer sur la survie sans progression au traitement de première ligne. L'ensemble de ces constats justifie l'implication des pneumologues dans l'identification de la consommation de cannabis, en plus de celle de tabac.

Références

1. Évolution de l'usage actuel de cannabis entre 2010 et 2016 selon l'âge (%) - 23.06.2017 - OFDT [Internet]. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/infographies/evolution-de-lusage-actuel-de-cannabis-entre-2010-et-2016-selon-lage-23062017/>
2. Une commission des Nations Unies reclassifie le cannabis, qui reste toutefois toujours considéré comme nocif [Internet]. ONU Info. 2020 [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://news.un.org/fr/story/2020/12/1083712>
3. Rickert WS, Robinson JC, Rogers B. A comparison of tar, carbon monoxide and pH levels in smoke from marijuana and tobacco cigarettes. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique*. déc 1982;73(6):386-91.
4. Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med*. 11 févr 1988;318(6):347-51.
5. Moir D, Rickert WS, Levasseur G, Larose Y, Maertens R, White P, et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol*. févr 2008;21(2):494-502.
6. Moorthy B, Chu C, Carlin DJ. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. mai 2015;145(1):5-15.
7. Singh A, Kamal R, Ahamed I, Wagh M, Bihari V, Sathian B, et al. PAH exposure-associated lung cancer: an updated meta-analysis. *Occup Med Oxf Engl*. 23 mai 2018;68(4):255-61.
8. Fligiel SEG, Roth MD, Kleerup EC, Barsky SH, Simmons MS, Tashkin DP. Tracheobronchial Histopathology in Habitual Smokers of Cocaine, Marijuana, and/or Tobacco*. *Chest*. 1 août 1997;112(2):319-26.
9. Rivière A, Lecuyer AI, Laurent E, Lefebvre C, Lecomte T, Olivier E, et al. One-year mortality in lung cancer in France according to key time points of care pathways. *ERJ Open Research*.
10. Underner M, Urban T, Perriot J, de Chazeron I, Meurice JC. Cannabis et cancer bronchique. *Rev Mal Respir*. juin 2014;31(6):488-98.
11. Sridhar KS, Raub WA, Weatherby NL, Metsch LR, Surratt HL, Inciardi JA, et al. Possible role of marijuana smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at a young age. *J Psychoactive Drugs*. sept 1994;26(3):285-8.
12. Debieuvre D, Locher C, Asselain B, Dayen C, Molinier O, Falchero L, et al. Evidence of slight improvement in five-year survival in non-small-cell lung cancer over the last 10 years: Results of the French KBP-CPHG real-world studies. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2019;106(4):283-92.
13. Debieuvre D, Molinier O, Falchero L, Locher C, Templement-Grangerat D, Meyer N, et al. Cohorts KBP-CPHG, changing trends in lung cancer patient and tumor characteristics

over the last 20 years: additional results of the third KBP study. *The Lancet Regional Health - Europe*. Accepté sous presse en 2022;

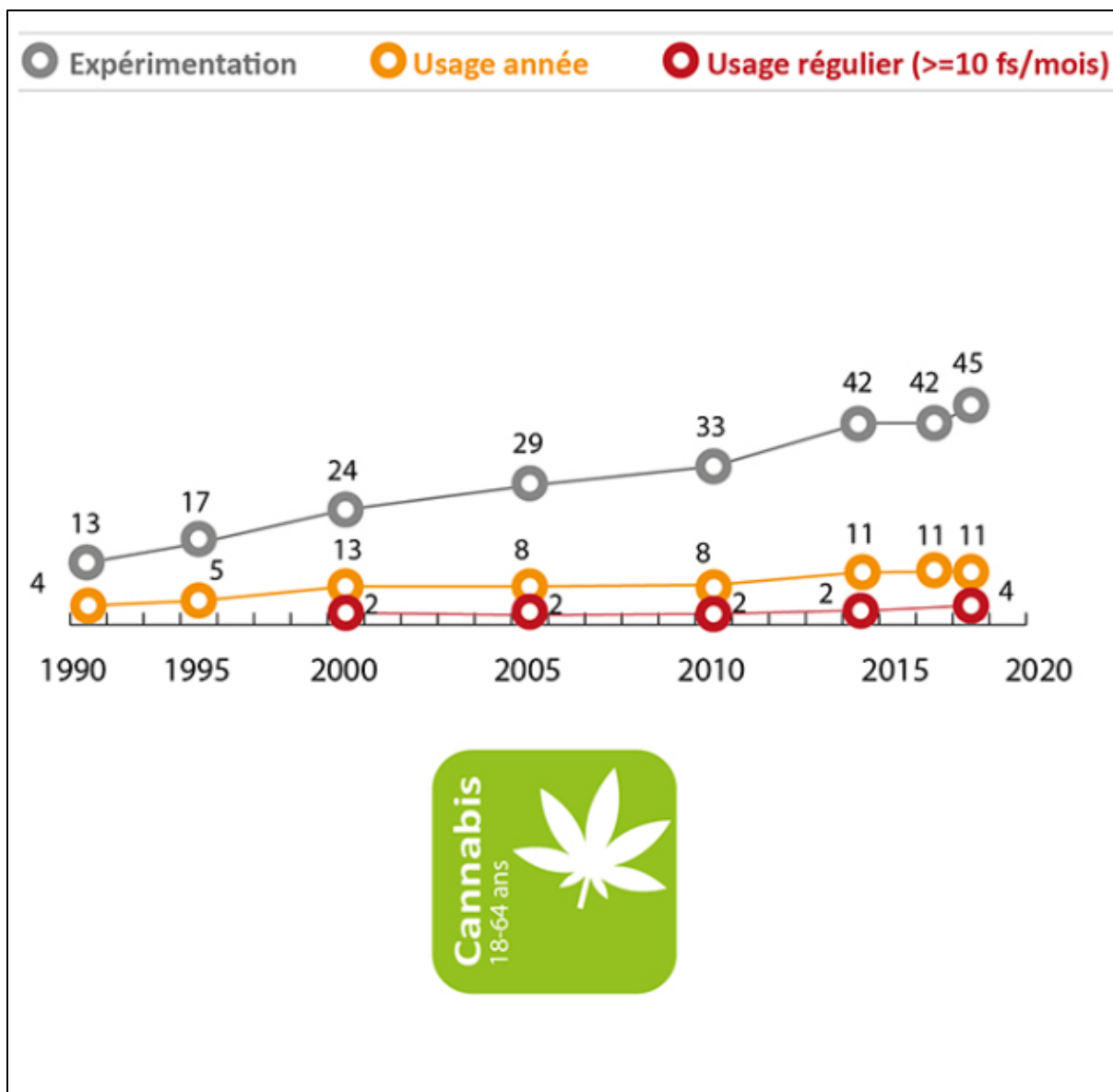
14. Les niveaux d'usages des drogues illicites en France en 2017 - Tendances 128 - novembre 2018 - OFDT [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/les-niveaux-dusages-des-drogues-illicites-en-france-en-2017-tendances-128-novembre-2018/>
15. Martell K, Fairchild A, LeGerrier B, Sinha R, Baker S, Liu H, et al. Rates of cannabis use in patients with cancer. *Curr Oncol Tor Ont*. juin 2018;25(3):219-25.
16. Jett J, Stone E, Warren G, Cummings KM. Cannabis Use, Lung Cancer, and Related Issues. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. avr 2018;13(4):480-7.
17. Biehl JR, Burnham EL. Cannabis Smoking in 2015: A Concern for Lung Health? *Chest*. sept 2015;148(3):596-606.
18. Dryburgh LM, Bolan NS, Grof CPL, Galettis P, Schneider J, Lucas CJ, et al. Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2018;84(11):2468-76.
19. Van der Kooy F, Pomahacova B, Verpoorte R. Cannabis smoke condensate II: influence of tobacco on tetrahydrocannabinol levels. *Inhal Toxicol*. févr 2009;21(2):87-90.
20. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J*. 1 févr 2008;31(2):280-6.
21. Décret n°96-1133 du 24 décembre 1996 relatif à l'interdiction de l'amiante, pris en application du code du travail et du code de la consommation. 96-1133 déc 24, 1996.
22. Aldea M, Parisi C, Mogenet A, Cerbone L, Vasseur D, Lavaud P, et al. 1344P Molecular features of young cannabis smokers with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). *Ann Oncol*. 1 sept 2021;32:S1024-5.
23. El Osta BE, Behera M, Kim S, Berry LD, Sica G, Pillai RN, et al. Characteristics and outcomes of patients (pts) with metastatic KRAS mutant lung adenocarcinomas: Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC) database. *J Clin Oncol*. 20 mai 2017;35(15_suppl):9021-9021.
24. Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 nov 2012;18(22):6169-77.
25. DeMarini DM, Landi S, Tian D, Hanley NM, Li X, Hu F, et al. Lung tumor KRAS and TP53 mutations in nonsmokers reflect exposure to PAH-rich coal combustion emissions. *Cancer Res*. 15 sept 2001;61(18):6679-81.
26. Chen S, Yin X, He Y, He Q, Li X, Yan M, et al. Joint effects of polycyclic aromatic hydrocarbons, smoking, and XPC polymorphisms on damage in exon 2 of KRAS gene among young coke oven workers. *Front Public Health*. 2022;10:945955.

27. Lee ML, Novotny M, Bartle KD. Gas chromatography/mass spectrometric and nuclear magnetic resonance spectrometric studies of carcinogenic polynuclear aromatic hydrocarbons in tobacco and marijuana smoke condensates. *Anal Chem.* févr 1976;48(2):405-16.
28. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJ, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 30 août 1990;323(9):561-5.
29. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med.* 24 juin 2021;384(25):2371-81.
30. Shay AH, Choi R, Whittaker K, Salehi K, Kitchen CMR, Tashkin DP, et al. Impairment of Antimicrobial Activity and Nitric Oxide Production in Alveolar Macrophages from Smokers of Marijuana and Cocaine. *J Infect Dis.* 15 févr 2003;187(4):700-4.
31. Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, Roth MD. Marijuana and Cocaine Impair Alveolar Macrophage Function and Cytokine Production. *Am J Respir Crit Care Med.* nov 1997;156(5):1606-13.
32. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *The Oncologist.* avr 2019;24(4):549-54.
33. Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LMQ, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl).* sept 2008;17(5):431-43.
34. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 nov 2015;(11):CD009464.
35. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 23 juin 2015;313(24):2456-73.
36. Kleckner AS, Kleckner IR, Kamen CS, Tejani MA, Janelins MC, Morrow GR, et al. Opportunities for cannabis in supportive care in cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1758835919866362.
37. McAllister SD, Soroceanu L, Desprez PY. The Antitumor Activity of Plant-Derived Non-Psychoactive Cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol.* juin 2015;10(2):255-67.
38. Yasmin-Karim S, Moreau M, Mueller R, Sinha N, Dabney R, Herman A, et al. Enhancing the Therapeutic Efficacy of Cancer Treatment With Cannabinoids. *Front Oncol.* 24 avr 2018;8:114.
39. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst.* sept 1975;55(3):597-602.

40. Sulé-Suso J, Watson NA, van Pittius DG, Jegannathen A. Striking lung cancer response to self-administration of cannabidiol: A case report and literature review. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019;7:2050313X19832160.
41. Guggisberg J, Schumacher M, Gilmore G, Zylla DM. Cannabis as an Anticancer Agent: A Review of Clinical Data and Assessment of Case Reports. *Cannabis Cannabinoid Res.* févr 2022;7(1):24-33.
42. Décret n° 2022-194 du 17 février 2022 relatif au cannabis à usage médical. 2022-194 févr 17, 2022.
43. Lebeau B, Génot C. Carcinome bronchique muco-épidermoïde chez un fumeur de cannabis âgé de 22 ans. *Presse Médicale.* 1 oct 2005;34(17):1229-32.

Annexes

Annexe 1 : Evolution depuis 1992 des niveaux d'usage de cannabis parmi les 18-64 ans (en %)



Source : Observatoire français des drogues et des tendances addictives, infographie parue en décembre 2020.

EPICCAN

EPIdémiologie Cannabis dans le CANcer

Trois premières lettres du nom de famille : _ _ _

Date de naissance : _ _ / _ _ / _ _ _ _

Numéro d'identification patient : (sera complété par le chercheur)

1) Avez-vous déjà fumé du cannabis :

Oui Non

2) Si oui, la consommation était-elle supérieure ou égale à un par jour pendant au moins un an :

Oui Non

Si oui, quelle était votre consommation :

- Occasionnelle
- 1 par semaine
- 1 à 5 joints par jour
- 5 à 10 joints par jour
- Plus de 10 joints par jour

Sur quelle durée :

3) Avez-vous consommé dans votre vie d'autres formes dérivées du cannabis :

Oui Non

Si oui lesquels :

4) Avez-vous consommé dans votre vie d'autres toxiques inhalés ?

Oui Non

Si oui, lesquels :

5) Avez-vous déjà fumé ou fumez-vous encore du tabac :

Oui Non

Si oui, combien de cigarettes par jour et sur quelle durée :

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized 'C' followed by a smaller 'D' and a trailing flourish.

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

KIANI Catherine 49 pages – 8 tableaux – 3 figures

Résumé :

Introduction : Le cannabis est la deuxième substance fumée la plus consommée après le tabac. A ce jour, aucun lien de cause à effet n'est prouvé entre consommation de cannabis et cancer bronchopulmonaire. L'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients suivis au CHU de Tours pour un cancer bronchopulmonaire ayant consommé du cannabis.

Méthodes : Les données ont été recueillies du 1 mars 2021 au 31 décembre 2021 chez les patients diagnostiqués à ces dates d'un cancer bronchopulmonaire de tous stades au CHU de Tours. Les données recueillies étaient d'une part la consommation de cannabis, la consommation de tabac et autres drogues à travers un auto-questionnaire ; d'autre part l'âge au moment du diagnostic, le stade du cancer, le type anatomopathologique, la biologie moléculaire, le type de traitement reçu et la durée de réponse, et les expositions professionnelles à partir du dossier patient informatisé.

Résultats : Sur les 130 patients analysés, 34 soit 26,2% avaient déclaré avoir fumé au moins une fois du cannabis dans leur vie. Tous les patients ayant consommé du cannabis étaient également tabagiques. Chez ces derniers l'âge médian au diagnostic était de 54 ans contre 66 ans chez les patients n'ayant jamais fumé de cannabis ($p < 0,001$). La durée médiane de consommation de cannabis était de 2 ans. Une mutation en biologie moléculaire était retrouvée chez 60 patients sur les 94 chez lesquels elle était disponible. Chez les non-fumeurs de cannabis 42 patients (61,8%) présentaient au moins une mutation contre 18 patients (69,2%) chez les fumeurs de cannabis. Parmi les patients mutés, une mutation KRAS G12C était retrouvée chez 9 (13,2%) des patients n'ayant pas consommé de cannabis contre 9 patients (34,6%) ayant fumé du cannabis ($p = 0,037$). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour l'analyse de survie sans progression. Il n'était pas possible de conclure pour la survie globale, la médiane de survie n'étant pas encore atteinte.

Conclusion : Les patients ayant fumé à la fois du tabac et du cannabis étaient significativement plus jeunes au moment du diagnostic de cancer broncho-pulmonaire. Des mutations KRAS G12C étaient significativement plus fréquentes chez ces patients. Il n'existait pas de différence significative entre nos deux groupes pour l'analyse de la survie sans progression.

Mots clés : Cannabis, cancer broncho-pulmonaire, épidémiologie, tabac, KRAS G12C

Jury :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT
Directeur de thèse : Docteur Delphine CARMIER
Membres du Jury : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
Docteur Paul BRUNAUT
Docteur François GOUPIL

Date de soutenance : 05 octobre 2022