



MARS 2016

/Argumentaire
ARRÊT DU TABAC
DANS LA PRISE
EN CHARGE DU
PATIENT ATTEINT
DE CANCER

/Systematiser
son accompagnement

OUTILS POUR LA PRATIQUE

e-cancer.fr



L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Ce document doit être cité comme suit : © /Argumentaire - Arrêt du tabac dans la prise en charge du patient atteint de cancer /Systématiser son accompagnement, outils pour la pratique , INCa, mars 2016

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

RÉDACTION

Julie GAILLOT-de SAINTIGNON et Antoine DEUTSCH (département prévention, INCa)

GROUPE DE TRAVAIL

Laurence BOT (infirmière coordinatrice, CHU Rennes), Sarah DAUCHY (médecin psychiatre, chef du département de soins de support à Gustave Roussy, Villejuif), Jean-Luc GALLAIS (médecin généraliste), Estelle LAVIE (chef de projet, Haute autorité de santé), Maria MELCHIOR (épidémiologiste, Inserm 1018), Jean Louis RADET (représentant de patients, Comité des usagers et des professionnels), Anne STOEBNER-DELBARRE (médecin généraliste tabacologue, Institut du cancer de Montpellier), Virginie WESTEEL (pneumologue, CHRU Besançon), Anne BORGNE (médecin généraliste addictologue, clinique Montévidéo, Boulogne-Billancourt), Bertrand DAUTZENBERG (pneumologue, Hôpital la Pitié-Salpêtrière APHP), Patrick MERLE (pneumologue, CHU Clermont Ferrand), Frédéric PIERRU (sociologue/politiste, CNRS UMR 8026, Université de Lille 2), Françoise RIMAREIX (chirurgien plasticien et sénologue, chef de service de chirurgie oncologique du sein, Institut Gustave Roussy, Villejuif), Nathalie WIRTH (médecin généraliste addictologue, CHRU Nancy), Anne CHILLES-WANG (radiothérapeute, Institut Curie, Paris)

La systématisation du repérage de la consommation de tabac et de l'accompagnement à l'arrêt pour les patients fumeurs est une démarche inscrite dans le Plan cancer 2014-2019 (action 8.4). Il s'agit ainsi de créer les conditions favorables à sa mise en œuvre pour l'ensemble des patients quels que soient le diagnostic et le stade du cancer. Les enseignements des revues de la littérature et enquêtes présentées ci-dessous ont permis d'apporter l'éclairage nécessaire pour, à la fois, recenser plus précisément les bénéfices de l'arrêt du tabac pour les patients (cf. première partie) et identifier les leviers et les principes organisationnels de la systématisation de cette pratique (cf. deuxième et troisième parties).

À partir de ces constats, **un document à destination des professionnels de santé** a été élaboré (cf. Arrêt du tabac dans la prise en charge du patient atteint de cancer/systématiser son accompagnement, INCa, mars 2016, disponible sur e-cancer.fr). Ce document propose un cadre opérationnel car au-delà de l'information sur les bénéfices du sevrage tabagique en cancérologie, il s'avère nécessaire de préciser les modalités pratiques de sa mise en œuvre (arbre décisionnel, conseil d'arrêt validé, suivi de la consommation de tabac dans les éléments du dossier du patient, mobilisation des établissements, précision du rôle de l'oncologue et celui du médecin traitant...). **Les principes forts de cette démarche sont : une plus forte implication de chaque membre de l'équipe de soins en cancérologie en la matière (repérage de la consommation de tabac, délivrance d'un conseil d'arrêt clair et adapté, orientation du patient), la nécessité d'initier au sein du service de cancérologie et le plus tôt possible l'accompagnement au sevrage tabagique et s'assurer de l'accompagnement effectif du patient dans la durée (orientation vers le médecin traitant, un tabacologue/addictologue intra ou extra-hospitalier, ligne Tabac-info-service...).**

SOMMAIRE

PREMIÈRE PARTIE. Effets de la consommation de tabac sur l'état de santé des patients atteints de cancers, bénéfices de l'arrêt/Synthèse des données cliniques, observationnelles et biologiques.....	5	
1. Méthodologie de recherche bibliographique	5	
2. Introduction aux bénéfices de l'arrêt du tabac en population générale	6	
3. Tabagisme et mortalité des patients atteints de cancer	6	
3.1 Mortalité toutes causes (toutes localisations de cancer).....	6	
3.2 Mortalité spécifique par cancer (toutes localisations de cancer)	8	
3.3 Cancer du sein	9	
3.4 Cancer colorectal.....	12	
3.5 Cancer de la prostate	13	
3.6 Cancer du poumon	15	
3.7 Cancer des VADS	19	
4. Tabagisme et risque de second cancer primitif	24	
4.1 Cancer du poumon	24	
4.2 Cancer des VADS	25	
4.3 Cancer de l'estomac	25	
4.4 Cancer du sein	25	
4.5 Interaction tabagisme / radiothérapie : lymphome hodgkinien, cancer du sein et du poumon.....	26	
5. Tabagisme et aggravation des effets indésirables des traitements.....	27	
5.1 Tabagisme et complications radio-induites	27	
5.2 Tabagisme et complications per et postopératoire	29	
6. Tabagisme et dégradation de la qualité de vie	33	
6.1 Mesures de la qualité de vie	33	
6.2 Cancer du poumon et qualité de vie	34	
6.3 Cancer des VADS et qualité de vie.....	35	
6.4 Autres localisations et qualité de vie	36	
6.5 Douleur.....	38	
7. Tabagisme et modulation de la réponse aux traitements antitumoraux	40	
7.1 Données biologiques	40	
7.2 Données cliniques	43	
8. Conclusion et perspectives	47	
8.1 Conclusion	47	
8.2 Perspectives de recherche	48	
Annexe 1	Tableaux récapitulatifs présentant les résultats par localisation de cancer	49
Annexe 2	Requête bibliographique complémentaire pour analyser les effets de la poursuite du tabagisme chez les patients atteints de cancer.....	53

DEUXIÈME PARTIE Arrêt de la consommation de tabac chez les patients atteints de cancer/Synthèse des données observationnelles et des études d'intervention d'accompagnement à l'arrêt	55
1. Enseignements des études observationnelles	55
2. Revue de la littérature des études d'intervention	57
2.1 Méthodologie	57
2.2 Analyse, synthèse, perspectives d'actions et de recherche	65
2.3 Description des articles	67
TROISIÈME PARTIE Représentations et pratiques des professionnels de santé en matière d'accompagnement à l'arrêt du tabac des patients atteints de cancer/Enquêtes menées en France auprès des professionnels de santé et des patients	79
1. Enquêtes réalisées auprès des professionnels de santé	79
1.1 Cadre méthodologique de l'enquête qualitative et quantitative	79
1.2 Connaissances, perceptions et représentations de l'importance de l'arrêt du tabac	82
1.3 Pratiques d'accompagnement à l'arrêt du tabac	88
2. Enquête qualitative menée auprès de patients atteints de cancer	93
2.1 Cadre méthodologique de l'enquête	93
2.2 La tabac dans le discours des patients	93
2.3 La perception du message délivré par le professionnel de santé sur le tabac	93
2.4 Différents profils de patients atteints de cancer face à l'arrêt du tabac	94
Bibliographie	97

PREMIÈRE PARTIE.

Effets de la consommation de tabac sur l'état de santé des patients atteints de cancers, bénéfices de l'arrêt/Synthèse des données cliniques, observationnelles et biologiques

Nous remercions les personnes citées ci-dessous pour la relecture de cette partie :

Anne Gangler (médecin généraliste, oncologue, Centre Paul Papin, Angers), Ivan BERLIN (médecin, Hôpital la Pitié-Salpêtrière APHP), Dan Benhamou (médecin anesthésiste-réanimateur, Hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre), Francis Guillemin (médecin, Hôpitaux de Brabois Adultes-Enfants, Vandoeuvre les Nancy)

1. Méthodologie de recherche bibliographique

Il s'agit d'une thématique de recherche ayant fait l'objet de peu de méta analyses ou d'études de référence reposant sur des méthodologies très solides. En effet, le suivi de la consommation de tabac après diagnostic de cancer est peu souvent inscrit dans le dossier des patients et recueilli dans les essais cliniques. Ainsi, un faible pourcentage d'études repose sur des données d'évolution de la consommation de tabac après diagnostic de cancer. Cette analyse a pour ces raisons nécessité la consultation d'un grand nombre d'articles variant dans la définition des termes utilisés (définitions de « ex-fumeurs », « fumeurs », « non-fumeurs » non superposables d'un article à l'autre) ainsi que dans la diversité des paramètres analysés (mortalité, récurrence, toxicité, second cancer, qualité de vie).

La synthèse présentée ici s'appuie sur :

- une requête bibliographique réalisée par l'Institut National du Cancer (INCa) en avril 2014 visant à identifier les études qui présentent des résultats en termes d'impact de la poursuite du tabagisme chez les patients atteints de cancer. 109 articles ont ainsi été sélectionnés (cf. requête présentée en annexe 2).
- une analyse menée par les experts du rapport du Surgeon General¹ publié en 2014. Un chapitre y a été consacré aux effets du tabac sur l'état de santé des patients atteints de cancer (« Adverse health outcomes in cancer patients and survivors »)(Alberg, Shopland et al. 2014). Leur requête bibliographique a porté sur la période 1990-2012 et ne s'est pas restreint uniquement aux articles comparant les patients fumeurs à ceux ayant arrêté de fumer après le diagnostic de cancer mais a également intégré un grand nombre d'articles présentant une comparaison entre des patients fumeurs et ceux ayant arrêté de fumer avant le diagnostic de cancer ou n'ayant jamais fumé. Les articles les plus importants de cette analyse (nombre important de patients, méthodologie solide) ont ainsi été présentés et discutés dans cette synthèse.

L'écriture de cette synthèse a eu lieu en juillet 2015. À cette date, il a été vérifié par itération qu'il n'y avait pas eu de nouvelle publication majeure sur la période 2013-2015. Plus de 40 articles supplémentaires ont ainsi pu être ajoutés à l'analyse.

¹Office on Smoking and Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, USA

2. Introduction aux bénéfices de l'arrêt du tabac en population générale

Chaque bouffée de cigarette délivre un cocktail de plus de 7 000 substances chimiques qui sont absorbées au niveau des poumons et distribuées *via* la circulation sanguine à chaque organe du corps. Parmi ces agents chimiques plus de 70 sont classés cancérigènes. Le tabac est le premier facteur de risque évitable de cancer, en cause dans la survenue de cancers de 17 localisations différentes et responsable de plus d'un décès sur 3 par cancer.

La relation entre la quantité de tabac consommé et le risque de cancer du poumon est linéaire. Historiquement, la mesure de la consommation de tabac est évaluée en combinant la durée du tabagisme et la quantité de cigarette quotidienne : « paquet-année ». Cependant, cette mesure épidémiologique sous-estime l'effet de la cigarette car, en réalité, la durée du tabagisme augmente plus rapidement le risque de cancer du poumon que la quantité fumée (Peto 2012).

Les études réalisées en population générale montrent que l'arrêt du tabac même après des décennies de tabagisme réduit considérablement le risque de développer ou de décéder de maladies associées au tabac : maladies cardiovasculaires, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et cancers (Leon M. 2008). Le principal bénéfice de l'arrêt tabagique réside dans l'absence d'augmentation des risques qui résulteraient de la poursuite de cette exposition. Plus l'âge à l'arrêt est jeune, plus le bénéfice est important. Néanmoins, même pour un arrêt entre l'âge de 55 et 64 ans, les résultats de Doll et Peto montrent un avantage de l'arrêt en termes de mortalité globale vis-à-vis des personnes continuant à fumer (Doll, Peto et al. 1994).

Ainsi, les effets du tabac sur l'organisme se cumulent pendant toute la durée de la consommation, y compris, de fait, une fois qu'un diagnostic de cancer est posé. Au-delà de ce message généraliste, l'impact du tabagisme sur l'efficacité et la qualité de la prise en charge en cancérologie est aujourd'hui mal appréhendé. Il apparaît nécessaire de mieux documenter les effets que peut avoir la poursuite du tabagisme sur la survie, la récurrence, la survenue de seconds cancers primitifs, l'efficacité des traitements, la survenue d'effets indésirables ainsi que sur la qualité de vie des patients traités pour un cancer.

3. Tabagisme et mortalité des patients atteints de cancer

3.1 Mortalité toutes causes (toutes localisations de cancer)

La relation entre le tabagisme des patients atteints de cancer et la mortalité toutes causes a été jugée causale par les experts du rapport du Surgeon General (SGR)(Warren, Alberg et al. 2014). Cette conclusion repose sur l'analyse de 159 études de cohortes de patients incluant des durées de suivi différentes (1 an à 10 ans), des tailles d'échantillon très variables (64 à 20 000 patients) ainsi que des populations de patients hétérogènes qui peuvent être restreintes à une localisation (en particulier poumon et VADS, mais également sein, côlon-rectum, col de l'utérus, prostate, hémopathies...) ou rassembler plusieurs localisations de cancer.

■ Comparaison patients ayant fumé au cours de leur vie (actifs ou non)/non-fumeurs

En comparaison au fait de ne pas fumer, le tabagisme (comparaisons : « ever » / « never » ou « current » / « non current » ou « current » versus « never ») est associé à une augmentation de la mortalité toutes causes dans 87 % des études considérées et de façon significative dans 62 %. Parmi les huit études permettant une analyse dose réponse, six montrent une augmentation de la mortalité toutes causes **en lien avec la quantité de cigarettes fumées** (nombre de cigarettes/jour, nombre d'années, paquet-année) (Boffetta, Merletti et al. 1997)(de Perrot, Licker et al. 2000)(Kawai, Tada et al. 2005)(Heist, Marshall et al. 2006)(Mulligan, Meram et al. 2006)(Hung, Wang et al. 2007)(Kawakita, Hosono et al. 2012)(Maeda, Yoshida et al. 2012). Cette conclusion repose également sur l'analyse de 62 études de survie qui montrent que dans 77 % des études (48/62) une survie globale plus courte est retrouvée chez les patients fumeurs que chez les autres et que cette différence est significative dans 42 % des cas (26/62).

■ Comparaison fumeurs actifs, fumeurs ayant arrêté avant le diagnostic, non-fumeurs

Trente-neuf études apportent une information supplémentaire sur l'antériorité du tabagisme des patients : fumeur actuel, ancien fumeur, non-fumeur (« never »). En prenant comme référence les patients non-fumeurs (« never »), la valeur du risque relatif de la mortalité globale des patients fumeurs est toujours plus élevée que celle des anciens fumeurs : la médiane des risques relatifs pour les fumeurs est de 1,51 tandis qu'elle est de 1,22 pour les anciens fumeurs. Ceci suggère que l'arrêt du tabac a un effet bénéfique sur la mortalité globale. Ajouté à cela, l'étude de **Warren et al. (2013)**, publiée postérieurement à l'analyse du SGR, est intéressante car elle repose sur l'observation des données issues d'une cohorte de 5 185 patients atteints de 13 cancers différents² sur une durée minimale de suivi de 12 ans (Warren, Kasza et al. 2013) (cf. tableau 1). Ils observent que le tabagisme actif des patients, relevé dans les 30 jours du diagnostic, est toujours associé à une augmentation de la mortalité toutes causes : par rapport à un arrêt récent (inférieur à 1 an avant le diagnostic) avec un HR³ de 1,17 (1,03-1,32) ; à un arrêt antérieur (supérieur à 1 an avant le diagnostic) avec un HR de 1,29 (1,17-1,42) ou au fait de ne jamais avoir fumé avec un HR de 1,38 (1,23-1,54). Ces résultats résultent d'un ajustement sur différents critères comme l'âge, le sexe, le stade de cancer, la date du diagnostic, l'indice de masse corporelle mais aussi sur le tabagisme antérieur au diagnostic (paquet-année). Les effets du tabagisme sur la mortalité toutes causes sont observés aussi bien pour des cancers dont le lien avec le tabac est fort (poumon, VADS) que pour d'autres localisations (sein, prostate, mélanome, ovaire, col de l'utérus).

Tableau 1 Synthèse des résultats de l'étude de Warren. Kasza, et al. (2013) mettant en relation la mortalité avec le statut tabagique à partir d'une cohorte de 5 185 patients atteints de cancer

		Fumeurs actifs / non-fumeurs (n'ayant jamais fumé)	Fumeurs actifs / anciens fumeurs (supérieur à 1 an avant le diagnostic)	Fumeurs actifs/ arrêt récent (inférieur à 1 an avant le diagnostic)
Toutes localisations de cancer (13 localisations)	Mortalité toutes causes (hommes et femmes)	1,38 (1,23-1,54)	1,29 (1,17-1,42)	1,17 (1,03-1,32)
	Mortalité par cancer (hommes et femmes)	1,18 (1,03-1,36)	1,17 (1,03-1,32)	1,08 (0,94-1,25)
Cancer du sein (882 femmes)	Mortalité toutes causes - hommes	-	-	-
	Mortalité toutes causes - femmes	1,84 (1,44-2,34)	1,81 (1,34-2,44)	1,02 (0,63-1,63)
	Mortalité par cancer - hommes	-	-	-
	Mortalité par cancer - femmes	1,73 (1,28-2,33)	1,69 (1,16-2,45)	1,05 (0,59-1,87)
Cancer colorectal (203 hommes et 156 femmes)	Mortalité toutes causes - hommes	1,05 (0,62-1,78)	1,07 (0,64-1,81)	-
	Mortalité toutes causes - femmes	1,70 (0,87-3,31)	0,89 (0,39-2,06)	0,84 (0,30-2,29)
	Mortalité par cancer - hommes	0,70 (0,36-1,36)	1,14 (0,56-2,27)	-
	Mortalité par cancer - femmes	1,18 (0,34-4,05)	1,64 (0,58-4,65)	1,85 (0,85-4,02)
Cancer de la prostate (513 hommes)	Mortalité toutes causes - hommes	2,83 (1,83-4,36)	1,41 (0,95-2,11)	0,83 (0,41-1,68)
	Mortalité toutes causes - femmes	-	-	-
	Mortalité par cancer - hommes	2,17 (1,19-3,96)	1,16 (0,67-2,00)	0,64 (0,25-1,61)
	Mortalité par cancer - femmes	-	-	-
Cancer du poumon (554 hommes et 357 femmes)	Mortalité toutes causes - hommes	0,84 (0,51-1,37)	1,43 (1,13-1,81)	1,38 (1,06-1,79)
	Mortalité toutes causes - femmes	1,00 (0,64-1,56)	1,09 (0,82-1,47)	0,97 (0,73-1,29)
	Mortalité par cancer - hommes	0,82 (0,49-1,37)	1,42 (1,11-1,82)	1,29 (0,99-1,69)
	Mortalité par cancer - femmes	0,64 (0,40-1,02)	0,99 (0,72-1,36)	0,87 (0,64-1,18)
Cancer des VADS (260 hommes et 122 femmes)	Mortalité toutes causes - hommes	1,57 (0,96-2,56)	1,73 (1,22-2,44)	2,15 (1,42-3,25)
	Mortalité toutes causes - femmes	0,96 (0,54-1,73)	0,98 (0,52-1,84)	0,51 (0,29-0,92)
	Mortalité par cancer - hommes	1,71 (0,87-3,39)	1,90 (1,18-3,07)	2,01 (1,15-3,48)
	Mortalité par cancer - femmes	0,71 (0,33-1,51)	0,85 (0,33-2,16)	0,46 (0,20-1,02)

²911 cancers du poumon, 882 cancers du sein, 524 mélanomes, 513 cancers de la prostate, 391 leucémies, 359 cancers du côlon/rectum, 326 cancers du col de l'endomètre, 309 cancers de l'ovaire, 249 cancers du col de l'utérus, 111 cancers de l'œsophage

³HR : hazard ratio

■ Comparaison fumeurs actifs, fumeurs ayant arrêté après le diagnostic :

Les résultats de plusieurs autres études confortent le fait que l'arrêt du tabac après diagnostic est associé à un pronostic plus favorable. **Ces études, qui considèrent uniquement des patients fumeurs au moment du diagnostic, montrent un meilleur pronostic pour les patients ayant arrêté le tabac avant la mise en place du traitement comparativement à ceux poursuivant leur consommation pendant la durée du traitement et/ou du suivi.** Les données disponibles concernent en particulier des patients atteints de cancers du poumon (Parsons, Daley et al. 2010)(Chen, Jiang et al. 2010)(Videtic, Stitt et al. 2003)(Sardari Nia, Weyler et al. 2005)(cf. tableau 5) et des VADS (Mayne, Cartmel et al. 2009)(Hilgert, Bergmann et al. 2009)(Al-Mamgani, van Rooij et al. 2014)(Chen, Chen et al. 2011)(Jerjes, Upile et al. 2012) (cf. tableau 7). Très récemment, **l'analyse des données de la cohorte prospective de Shanghai par Tao et al. (2013)**, cohorte qui inclut le suivi de **18 244 hommes avec 1 632 cas de cancers** et recueille régulièrement des informations sur le statut tabagique (questionnaire annuel), a mis en évidence que **parmi les fumeurs, ceux qui continuent de fumer après un diagnostic de cancer ont une mortalité globale plus importante que ceux qui ont arrêté au diagnostic (HR=1,79 (1,49-2,16)), plus particulièrement les hommes atteints de cancer du poumon (HR=2,36 (1,36-3,42)), de cancer colorectal (HR=2,31 (1,40-3,81)) et de cancer de la vessie (HR=2,95 (1,09-7,95))**(Tao, Wang et al. 2013). Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'un ajustement sur l'âge au diagnostic, le niveau d'éducation, le nombre de paquet-année fumés avant le diagnostic et le type de traitement reçu (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie).

3.2 Mortalité spécifique par cancer (toutes localisations de cancer)

Au-delà, de l'effet attendu sur la mortalité globale, la relation entre le tabagisme des patients atteints de cancer et la mortalité par cancer a aussi été jugée causale par les experts du rapport du Surgeon General(Alberg, Shopland et al. 2014).

■ Comparaison patients ayant fumé au cours de leur vie (actifs ou non)/non-fumeurs

Cette conclusion repose sur l'analyse de 58 études de cohortes de patients comparant la mortalité des patients fumeurs avec celle des non-fumeurs dont 46 rapportent une augmentation qui est significative pour 34 d'entre elles, soit pour 59 % des études considérées au total. Sur les 58 études considérées, 27 sont dédiées aux patients atteints de cancer du poumon ou des VADS, 30 sont dédiées à d'autres localisations de cancer (prostate (7 études), sein (4 études), rein (4 études), col de l'utérus (4 études), côlon-rectum (3 études), ovaire (3 études), endomètre (2 études), vessie (2 études), hémopathies (1 étude)) et celle de Warren et al. (2013) présente des résultats pour 13 localisations de cancers.

■ Comparaison fumeurs actifs, fumeurs ayant arrêté avant le diagnostic, non-fumeurs

Quinze de ces études apportent une information supplémentaire sur l'antériorité du tabagisme des patients : fumeur actuel, ancien fumeur, non-fumeur (« never »). En prenant comme référence les patients non-fumeurs (« never »), la médiane des risques relatifs pour les fumeurs est de 1,61 tandis qu'elle est de 1,03 pour les anciens fumeurs, suggérant que l'arrêt du tabagisme réduit l'augmentation de mortalité spécifique par cancer comparativement à sa poursuite. Dans ce sens, l'étude de **Warren et al. (2013)**, basée sur l'analyse des données d'une cohorte prospective de 5 185 patients atteints de 13 cancers différents⁴, montre que **le tabagisme actif des patients, relevé dans les 30 jours du diagnostic, est associé à une augmentation de la mortalité spécifique par cancer en comparaison à un arrêt du tabagisme (antérieur à 1 an avant le diagnostic) avec un HR de 1,23 (1,09-1,39) et au fait de ne jamais avoir fumé avec un HR de 1,18 (1,03-1,36)**(Warren, Kasza et al. 2013) (cf. tableau 1). Ces résultats résultent d'un ajustement sur différents critères comme l'âge, le sexe, le stade du cancer, la date du diagnostic, l'indice de masse corporelle mais aussi sur l'importance du tabagisme antérieur au diagnostic (paquet-année). Contrairement à ce qui a été observé pour la mortalité toutes causes dans cette étude, la mortalité par cancer n'est pas significative lorsque l'on compare les fumeurs actifs à ceux qui ont arrêté récemment, c'est à dire moins d'un an avant le diagnostic : HR de 1,08 (0,94-1,25). Les auteurs de cette étude soulignent que cette différence est néanmoins significative pour les localisations des VADS pour

⁴911 cancers du poumon, 882 cancers du sein, 524 mélanomes, 513 cancers de la prostate, 391 leucémies, 359 cancers du côlon/rectum, 326 cancers du col de l'endomètre, 309 cancers de l'ovaire, 249 cancers du col de l'utérus, 111 cancers de l'œsophage,

lesquelles les fumeurs ayant arrêté récemment (<1 an avant le diagnostic) représentent plus de 20 % des patients contre 10 % pour l'ensemble des 13 localisations. Il pourrait s'agir ainsi d'un manque de puissance statistique pour étudier cet effet (trop peu d'anciens fumeurs ayant arrêté dans l'année précédant le diagnostic dans cette cohorte).

3.3 Cancer du sein

■ Mortalité toutes causes - comparaison entre fumeuses actives/non fumeuses au moment du diagnostic (cf. tableau 2)

Trois études apportant des données sur tabagisme et mortalité par cancer du sein (spécifique par cancer et/ou toutes causes) ont été considérées par les experts du rapport du Surgeon General 2014 (Holmes, Murin et al. 2007)(Sagiv, Gaudet et al. 2007)(Hellmann, Thygesen et al. 2010) (cf. tableau 2). Deux d'entre elles montrent **une augmentation significative de la mortalité toutes causes pour les patientes fumeuses** (actives/ « non-fumeuses »). Pour la troisième, l'étude de Savig et al. (2007), l'augmentation n'apparaît significative que pour les femmes postménopausées et pour les femmes obèses (Sagiv, Gaudet et al. 2007). Quatre études publiées depuis l'analyse des experts du Surgeon General, Braithwaite et al. (2012), Warren et al. (2013), Pierce et al. (2014) et Bérubé et al. (2014), montrent également une augmentation de la mortalité toutes causes associée au tabagisme des patientes (Warren, Kasza et al. 2013)(Braithwaite, Izano et al. 2012)(Pierce, Patterson et al. 2014)(Berube, Lemieux et al. 2014). Celle de Warren et al. précise, contrairement à l'étude de Savig et al. (2007) que cette augmentation concerne les femmes atteintes de cancer du sein en postménopause mais aussi en préménopause. **Un effet dose est observé** dans l'étude de Holmes et al. (2007), Pierce et al. (2014) et de Bérubé et al. (2014) avec une augmentation de la mortalité toutes causes corrélée à l'augmentation du tabagisme quotidien (nombre de cigarettes/jour, $P_{\text{trend}} = 0,0001$), à la durée du tabagisme ($P_{\text{trend}} < 0,0001$) et à l'historique global du tabagisme (paquet-année, $P_{\text{trend}} < 0,0001$) dans l'étude de Bérubé et al. (2014).

■ Mortalité toutes causes - comparaison entre celles ayant arrêté de fumer (avant le diagnostic) et les non-fumeuses (cf. tableau 2)

De plus, concernant la comparaison entre « anciennes fumeuses » et « non-fumeuses », parmi les cinq études qui documentent cette information, trois n'observent pas chez les anciennes fumeuses d'augmentation significative du risque de mortalité toutes causes (Savig et al. 2007, Holmes et al. 2007, Hellman et al. 2010) et deux retrouvent une différence faible (Bérubé et al. 2014, Braithwaite et al. 2012). Ces observations vont dans le sens de l'intérêt de l'arrêt du tabac sur la mortalité toutes causes.

■ Mortalité toutes causes- comparaison entre les fumeuses et celles ayant arrêté de fumer (avant le diagnostic) (cf. tableau 2)

L'étude de Warren et al. (2013), apporte une information sur la comparaison entre fumeuses et anciennes fumeuses (ayant arrêté plus d'un an avant le diagnostic). Le risque de mortalité toutes causes après diagnostic de cancer du sein apparaît dans cette étude associé au statut tabagique des patientes avec un risque qui apparaît plus faible pour les anciennes fumeuses que pour les fumeuses actives.

■ Mortalité spécifique par cancer (cf. tableau 2)

La mortalité spécifique par cancer apparaît significativement plus importante pour les fumeuses que pour les non-fumeuses dans 4 études sur 7 (Warren, Kasza et al. 2013)(Braithwaite, Izano et al. 2012)(Pierce, Patterson et al. 2014)(Bjerkaas, Parajuli et al. 2014). L'augmentation significative ne concerne, dans l'étude de Warren et al. (2013), que les patientes en préménopause. Cette étude précise également que la mortalité spécifique par cancer des fumeuses actives est également supérieure à celles des femmes ayant arrêté de fumer (au moins 1 an avant le diagnostic de cancer). L'étude de Bérubé et al. (2014), qui ne montre pas d'augmentation significative de la mortalité par cancer avec le statut tabagique, observe néanmoins une augmentation de la mortalité par cancer pour les fortes consommatrices. Comme pour la mortalité toutes causes, la mortalité par cancer augmente, dans cette étude, d'autant plus que le tabagisme quotidien est important (nombre de cigarettes/jour, $P_{\text{trend}} = 0,03$), que la durée du tabagisme est longue ($P_{\text{trend}} = 0,004$) et que l'historique global du tabagisme est important (paquet-année, $P_{\text{trend}} = 0,002$).

L'étude de Pierce et al. (2014) met également en évidence une augmentation de la mortalité par cancer en rapport avec l'historique tabagique des anciennes fumeuses (paquet-année). Bérubé et al. (2014) proposent une méta analyse sur la base des données de 10 études (incluant Bérubé et al., Warren et al., Hellman et al., Savic et al., Holmes et al., Braithwaite et al.) pour obtenir une puissance statistique supérieure. **La méta-analyse de Bérubé et al. (2014) met alors en évidence une augmentation de la mortalité par cancer pour les fumeuses en comparaison aux non fumeuses : HR=1,33 (1,12-1,58).**

L'étude de **Pierce et al. (2014)**, à partir de données issues de trois cohortes de femmes (LACE, NHS et WHEL) permettant l'observation de la relation entre mortalité et tabagisme sur près de 10 000 patientes atteintes de cancer du sein, montre que **le risque de récurrence est augmenté de 41 % (HR=1,41 (1,16-1,71)) pour les fumeuses actives en comparaison aux femmes non-fumeuses.** Elle met également en évidence que pour les anciennes fumeuses, il existe une relation dose effet ($p < 0,001$) en termes de mortalité globale, par cancer du sein ou de récurrence : celles qui ont fumé de 20 à 34,9 paquet-année ou plus de 35 paquet-année ont des risques de récurrence plus importants que les non fumeuses.

■ Conclusion

En conclusion, pour les femmes atteintes de cancer du sein, les résultats des études disponibles montrent une influence du tabagisme sur la mortalité globale mais également sur la mortalité spécifique par cancer et, dans une étude, sur le risque de récurrence. Ces augmentations apparaissent être corrélées à l'historique tabagique global (paquet-année). Pour le cancer du sein, il n'existe pas d'étude ayant comparé la mortalité des fumeuses au moment du diagnostic en fonction de la poursuite ou non de cette consommation. Cependant, pour les femmes ayant arrêté de fumer avant le diagnostic, la mortalité (globale et spécifique) n'apparaît pas ou peu différente de celles des non fumeuses suggérant le bénéfice de l'arrêt. Ajouté à cela, dans l'étude de Warren et al., la mortalité (globale et spécifique) est plus importante pour les fumeuses que pour les anciennes fumeuses. Ainsi, prises dans leur ensemble, ces données suggèrent un effet bénéfique de l'arrêt du tabac sur la mortalité (globale et spécifique) pour les patientes atteintes de cancer du sein.

Tableau 2 Études comparant la mortalité toutes causes et la mortalité spécifique par cancer des patientes atteintes de cancer du sein en fonction de leur statut tabagique

Études	Population	Statuts tabagiques renseignés	Mortalité	Commentaires/ajustements
Holmes et al., 2007	5 056 patientes atteintes de cancer du sein (stades : I à III)	actives / anciennes / non-fumeuses	Mortalité toutes causes : Actives / « non-fumeuses » : 1,43 (1,24-1,65)* Anciennes / « non-fumeuses » : 1,0 (0,90-1,19) Mortalité spécifique par cancer : Actives / « non-fumeuses » : 1,00 (0,83-1,19) Anciennes / « non-fumeuses » : 0,93 (0,79-1,10)	Cohorte de la NHS (Nurses' Health Study) avec diagnostic de cancer du sein entre 1978 et 2002 Médiane de suivi : 8,25 ans Ajustement sur l'âge, la consommation d'alcool, énergétique, de protéines, de vitamines C et β -carotène, ER+/-, PR+/-, IMC, utilisation de contraceptifs hormonaux, stade et type tumoral, traitement, âge du diagnostic, âge à la première naissance, statut ménopause et utilisation d'hormone postménopause *Observation d'un effet dose en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour
Savig et al., 2007	1 273 patientes atteintes de cancer du sein (stade invasifs)	actives / anciennes / non-fumeuses	Mortalité toutes causes : Actives / « non-fumeuses » : 1.23 (0.83-1.84) · postménopause : HR=1.64 (1.03-2.60) · BMI>30 : HR=2.10 (1.03-4.27) Anciennes / « non-fumeuses » : 1.19 (0.85-1.66) Mortalité par cancer : Actives / « non-fumeuses » : 1.04 (0.63-1.71) · postménopause : HR=1.45 (0,78-2.70)	Diagnostic en 1996 et suivi jusqu'en 2002 Ajustement sur l'âge au diagnostic, revenu du foyer, traitement substitutif de la ménopause

			· BMI>30 : HR=1,97 (0,89-4.36) Anciennes / « non-fumeuses » : 0,89 (0,57-1.40)	
Hellmann et al., 2010	528 patientes atteintes de cancer du sein (tous stades)	actives / anciennes / non-fumeuses	Mortalité toutes causes : Actives / « non-fumeuses » : 1,16 (1,05-1,29) Anciennes / « non-fumeuses » : 1,04 (0,88-1,23) Mortalité spécifique par cancer : Actives / « non-fumeuses » : 1,07 (0,94-1,23) Anciennes / « non-fumeuses » : 0,98 (0,77-1,24)	Copenhagen City Heart Study Médiane de suivi : 7,8 ans Ajustement par la consommation d'alcool, l'activité physique, IMC, traitement substitutif de la ménopause, âge, stade de la maladie, statut ménopause, nombre d'enfant, niveau d'éducation, traitement adjuvant
Braithwaite et al., 2012	2 265 patientes atteintes de cancer du sein (81 % stade I/IIa)	actives (2 ans après le diagnostic)/ anciennes / non-fumeuses	Mortalité toutes causes : Actives / « non-fumeuses » : 2,63 (1,93-3,58) Anciennes / « non-fumeuses » : 1,28 (1,05-1,56) Mortalité spécifique par cancer : Actives / « non-fumeuses » : 2,01 (1,27-3,18) Anciennes / « non-fumeuses » : 1,24 (0,94-1,64) Mortalité par autres causes que cancer : Actives / « non-fumeuses » : 3,84 (2,5-5,89) Anciennes / « non-fumeuses » : 1,33 (1,00-1,78)	Etude prospective, cohorte LACE (Life After Cancer Epidemiology) incluant les femmes éligibles de la cohorte WHEL (Women's Healthy Eating and Lifestyle) Suivi médian : 12 ans Questionnaire : entre 11 et 39 mois (en moyenne deux ans) après le diagnostic mais pas d'information sur les changements de comportements après diagnostic Ajustement par l'âge au diagnostic, niveau d'éducation, traitement (chimiothérapie, chirurgie, tamoxifen, radiothérapie), ER+/-, PR+/-, HER2+/-, statut ménopause, IMC, stade, niveau d'activité physique, consommation d'alcool
Warren et al., 2013	882 patientes atteintes de cancers du sein (tous stades)	actives / anciennes / non-fumeuses	Mortalité toutes causes : Actives / « non-fumeuses » : 1,84 (1,44-2,34) , significatif en pré et postménopause Actives / « anciennes fumeuses » : 1,81 (1,34-2,44) , significatif en pré et postménopause Mortalité spécifique par cancer : Actives / « non-fumeuses » : 1,73 (1,28-2,33) · Préménopause : 2,01 (1,36-2,99) · Postménopause : 1,40 (0,88-2,25) Anciennes fumeuses/non-fumeuses : 1,69 (1,16-2,45) · Préménopause : 1,84 (1,11-3,04) · Postménopause : 1,52 (0,85-2,72)	Cohorte avec un minimum de 12 ans de suivi Ajustement l'âge, le sexe, le stade de cancer, la date du diagnostic, l'indice de masse corporelle, le statut pré/postménopause, le tabagisme antérieur au diagnostic (nombre de total de paquet-année fumés)
Bérubé et al., 2014	5 892 patientes atteintes de cancers du sein (tous stades)	actives / anciennes / non-fumeuses	Mortalité toutes causes : Actives / « non-fumeuses » : 1,38 (1,20-1,60) · +30 paquet-année : 1,83 (1,47-2,29) · +20 cigarettes/jour : 1,56 (1,26-1,94) · +30 années : 1,95 (1,59-2,38) Anciennes / « non-fumeuses » : 1,17 (1,01-1,34) Mortalité spécifique par cancer : Actives / « non-fumeuses » : 1,15 (0,97-1,37) · +30 paquet-année : 1,52 (1,15-2,00) · +20 cigarettes/jour : 1,32 (1,02-1,70) · +30 années : 1,56 (1,19-2,05) Anciennes / « non-fumeuses » : 1,04 (0,88-1,24)	Diagnostic entre 1987-2008 dans un centre canadien Ajustement sur l'âge au diagnostic, l'année du diagnostic, des facteurs de risque du cancer du sein (âge des 1 ^{er} règles...), statut ménopause, ER+/-, des caractéristiques cliniques du cancer et les traitements reçus Bérubé et al. ont réalisé une méta analyse en regroupant les résultats, pour la mortalité spécifique par cancer, de cette étude avec ceux de l'étude de Braithwaite et al.(2012), de Warren et al. (2013), de Hellmann et al. (2010), de Sagiv et al. (2007) et de Holmes et al. (2007) notamment : 1,33 (1,12-1,58)
Pierce et al. 2014	9 975 patientes atteintes de cancer du sein (40 % stade I, 45 % stade II et 15 % stade III)	actives (2 ans après le diagnostic)/ anciennes / non-fumeuses	Mortalité toutes causes : Actives / « non-fumeuses » : 2,17 (1,85-2,54) Actives/ « anciennes fumeuses » : · <20 paquet.année : 0,97 (0,86-1,09) · 20-34,9 paquet.année : 1,26 (1,07-1,48)	After Breast Cancer Pooling Project (ABCPP) : LACE (Life after cancer epidemiology) + WHEL (Women's Healthy Eating and Living) + NHS (Nurses' Health Study) Diagnostics: 1991-2006 Questionnaire statut tabagique: en

			. >35 paquet.année : 1,68 (1,44-1,96) Mortalité spécifique par cancer : Actives / « non-fumeuses » : 1,61 (1,28-2,03) Actives/ « anciennes fumeuses » : . <20 paq.années : 0,99 (0,85-1,15) . 20-34,9 paq.années : 1,14 (0,91-1,43) . >35 paq.années : 1,54 (1,24-1,91)	moyenne deux ans après le diagnostic La cohorte LACE ne permet pas d'avoir des informations sur le moment de l'arrêt pour les anciennes fumeuses. Selon les cohortes WHEL et NHS 87 % des anciennes fumeuses ont arrêté de fumer plus de 3 ans avant le diagnostic. Ajustement avec âge au diagnostic, stade du cancer, grade de la tumeur, éducation, obésité
			Récidive : Actives / « non-fumeuses » : 1,41 (1,16-1,71) Actives/ « anciennes fumeuses » : . <20 paq.années : 0,98 (0,87-1,11) . 20-34,9 paq.années : 1,22 (1,01-1,48) . >35 paq.années : 1,37 (1,16-1,71)	
Bjerkaas et al., 2014	1 106 patientes atteintes de cancer du sein	actives / ancienne / non-fumeuses	Mortalité spécifique par cancer : Actives / « non-fumeuses » : 1,15 (1,01-1,32) Anciennes fumeuses / « non-fumeuses » : 1,14 (0,97-1,34)	Diagnostics entre 1974-2003 Suivi avec registre national norvégien jusqu'en 2007 Ajustement avec âge au diagnostic, niveau d'éducation, nombre d'enfant, IMC, âge au premier enfant, niveau d'activité physique

3.4 Cancer colorectal

■ Mortalité toutes causes (cf. tableau 3)

Walter et al. ont publié en 2014 une **revue systématique de la littérature et une méta analyse** pour mieux comprendre l'impact du tabagisme des patients atteints de cancers colorectaux sur la mortalité (Walter, Jansen et al. 2014). Les 16 études prises en compte regroupent 62 278 patients et délivrent des résultats ajustés sur l'âge, le sexe, le stade et dans certains cas le statut socioéconomique, les comorbidités, les autres comportements à risque, IMC et autres facteurs potentiellement confondants. Le regroupement des données relatives à **la comparaison entre patients fumeurs actifs et non-fumeurs montre une mortalité toutes causes plus forte pour les fumeurs avec un HR égal à 1,26 (1,15-1,37)**. Ces résultats proviennent de 6 études (McCleary, Niedzwiecki et al. 2010)(Ali, Dooley et al. 2011)(Phipps, Baron et al. 2011)(Aarts, Kamphuis et al. 2013)(Warren, Kasza et al. 2013)(Boyle, Fritschi et al. 2013). De plus, **la comparaison des anciens fumeurs avec les non-fumeurs ne met pas en évidence de différence significative en termes de mortalité toutes causes**, d'après les données de 4 études retenues (HR= 1,11 (0,93-1,33)) (McCleary, Niedzwiecki et al. 2010)(Phipps, Baron et al. 2011)(Aarts, Kamphuis et al. 2013)(Boyle, Fritschi et al. 2013).

■ Mortalité spécifique (cf. tableau 3)

Plusieurs études montrent un risque plus élevé pour les fumeurs, en comparaison aux non-fumeurs en termes de mortalité par cancer (Phipps, Baron et al. 2011), de mortalité dans les 30 jours (Nickelsen, Jorgensen et al. 2005)(Sharma, Wroblewski et al. 2012) et de survie sans récidive (Phipps, Shi et al. 2013). Deux articles publiés postérieurement à la revue systématique de Walter et al. (2014), confirment les résultats concernant la mortalité spécifique par cancer (Parajuli, Bjerkaas et al. 2014)(Yang, Jacobs et al. 2015). De façon intéressante, les études comparant les anciens fumeurs avec les non-fumeurs ne montrent pas d'association significative pour ces différents paramètres (Phipps, Baron et al. 2011)(McCleary, Niedzwiecki et al. 2010)(Sharma, Wroblewski et al. 2012; Boyle, Fritschi et al. 2013)(Phipps, Shi et al. 2013)(Yang, Jacobs et al. 2015). L'étude de Phipps et al. (2011) met en évidence une relation dose effet entre le tabagisme (paquet-année) et la mortalité globale ou spécifique des patients atteints de cancer colorectaux (Phipps, Baron et al. 2011). L'étude de Parajuli et al. (2014), met également en évidence l'association dose-réponse entre la mortalité spécifique par cancer et le nombre de cigarettes par jour, la durée du tabagisme et le paquet-année (Parajuli, Bjerkaas et al. 2014).

■ Conclusion

Ainsi, à l'image des résultats obtenus pour le cancer du sein, les données disponibles montrent un impact du tabagisme sur la mortalité globale et spécifique des patients atteints de cancer colorectaux avec la mise en évidence d'une relation dose-effet (paquet-année, nombre de cigarette/jour, durée du tabagisme). Comme

pour le cancer du sein, d'autres études seront nécessaires pour confirmer l'impact d'un arrêt postdiagnostique sur le pronostic des patients.

Tableau 3 Études comparant la mortalité toutes causes et la mortalité spécifique par cancer des patients atteints de cancer colorectaux en fonction de leur statut tabagique

Études	Population	Statuts tabagiques renseignés	Mortalité (référence « non-fumeurs »)	Commentaires/ajustements
Walter et al., 2014	62 278 patients atteints de cancers colorectaux (tous stades)		Mortalité toutes causes : Actifs / « non-fumeurs » : 1,26 (1,15-1,37) Anciens / « non-fumeurs » : 1,11 (0,93-1,33)	Méta analyse incluant 16 études, 62 278 patients Résultats ajustés sur l'âge, le sexe, le stade et dans certains cas le statut socioéconomique, les co morbidités, les autres comportements à risque, IMC et autres facteurs potentiellement confondants
Parajuli et al., 2014	2 333 patients atteints de cancers colorectaux		Mortalité spécifique par cancer : Hommes (ref= non-fumeurs): · Non-fumeurs : 1,0 · Anciens fumeurs : 1,20 (1,03-1,38) · Fumeurs actifs : 1,27(1,10-1,46) Ptrend : <0,05 Femmes (ref = non fumeuses) : · Anciennes fumeuses : 1,08 (0,90-1,30) · Fumeuses actives : 1,30 (1,12-1,52) Ptrend : <0,05	Médiane de suivi : 14 ans 1972-2003 Ajustement sur l'âge au diagnostic, niveau d'éducation, IMC, et niveau d'activité physique Observation d'un effet dose réponse pour les hommes et les femmes en fonction de l'âge à l'initiation du tabagisme, du nombre de cigarettes par jour, de la durée du tabagisme, et du nombre de paquet-année
Yang et al., 2015	2 548 patients atteints de cancers colorectaux invasifs non métastatiques		Mortalité toutes causes : Fumeurs actifs en prédiagnostique / « non-fumeurs » : 2,12 (1,65-2,74) Anciens fumeurs en prédiagnostique/ « non-fumeurs » : 1,18 (1,02-1,36) Fumeurs actifs en postdiagnostique / « non-fumeurs » : 2,22 (1,58-3,13) Anciens fumeurs en postdiagnostique/ « non-fumeurs » : 1,21 (1,03-1,42) Mortalité spécifique par cancer : Fumeurs actifs en prédiagnostique / « non-fumeurs » : 2,14 (1,50-3,07) Anciens fumeurs en prédiagnostique/ « non-fumeurs » : 0,89 (0,72-1,10) Fumeurs actifs en postdiagnostique / « non-fumeurs » : 1,92 (1,15-3,21) Anciens fumeurs en postdiagnostique/ « non-fumeurs » : 0,91 (0,71-1,18)	Cohorte prospective américaine: the Cancer prevention study II (CPS-II) Diagnostic entre 1992-2009 Statut tabagique obtenu par questionnaire tous les 2 ans Ajustement sur l'âge au diagnostic, sexe, stade tumoral, consommation d'alcool, IMC, et niveau d'activité physique

3.5 Cancer de la prostate

Concernant la mortalité globale, les patients atteints de cancer de la prostate fumeurs et anciens fumeurs ont une augmentation du risque plus importante que les non-fumeurs avec des valeurs supérieures pour les fumeurs actifs que pour les anciens fumeurs (Taira, Merrick et al. 2011)(Merrick, Butler et al. 2006)(Pickles, Liu et al. 2004)(Kenfield, Stampfer et al. 2011). Les résultats de mortalité spécifique par cancer ne sont pas homogènes : certaines études montrent une augmentation de risque pour les patients fumeurs actifs (Kenfield, Stampfer et al. 2011)(Steinberger, Kollmeier et al. 2014)(Islami, Moreira et al. 2014)(Kenfield, Stampfer et al. 2011) ; d'autres études ne montrent pas d'augmentation significative de ce risque mais mettent néanmoins en évidence une augmentation de risque, pour les fumeurs, en termes de récurrences(Pickles, Liu et al. 2004)(Merrick, Butler et al. 2006). Concernant le risque de récurrence, l'étude de Moreira et al. (2014) montre aussi un risque plus important pour les fumeurs que les non-fumeurs (Moreira et al., 2014) et de la même façon celle de Joshi et al. (2011) montre que ceux qui fument un an après avoir eu une prostatectomie radicale ont un risque de récurrence supérieur à ceux qui ne fument pas (Joshi, Mondul et al. 2011). Dans cette étude, le fait d'avoir été fumeur 5 ans avant la chirurgie n'influence pas le risque de récurrence dans cette étude. Pour les anciens fumeurs, le risque de récurrence n'est pas significativement augmenté en comparaison aux non-fumeurs

dans les études de Merrick et al. et de Kenfield et al. (Merrick, Butler et al. 2006)(Kenfield, Stampfer et al. 2011).

Dans le cas du cancer de la prostate, les causes de décès sont, dans près de 90 % des cas, non spécifiques du cancer. L'augmentation de la mortalité par **maladies cardiovasculaires** apparait importante (multiplication d'un facteur 2 à 3) pour les patients fumeurs actifs en comparaison aux non-fumeurs(Bittner, Merrick et al. 2008)(Kenfield, Stampfer et al. 2011). D'autres études sont nécessaires pour confirmer le bénéfice qu'aurait l'arrêt du tabac après diagnostic d'un cancer de la prostate.

Tableau 4 Études comparant la mortalité toutes causes et la mortalité spécifique par cancer des patients atteints de cancer de la prostate en fonction de leur statut tabagique

Études	Population	Statuts tabagiques renseignés	Résultats	Commentaires/ajustements
Pickles et al., 2004	601 patients atteints de cancer de la prostate localisé	Fumeurs actifs / (anciens et non-fumeurs)	Mortalité toutes causes : Actifs / « non-fumeurs » : 2,38 (p=0,009) Mortalité spécifique par cancer : Actifs / « non-fumeurs » : 2,89 p=0,08 Récidive : Actifs / « non-fumeurs » : 1,68 (1,11-2,56)	1994-1997 Traitement curatif par radiothérapie par faisceau externe
Merrick et al., 2006	938 patients atteints de cancer de la prostate (T1b-T3a)	actifs / anciens / non-fumeurs	Mortalité toutes causes : Actifs / « non-fumeurs » : 4,27 (p<0,001) Anciens / « non-fumeurs » : 2,15 (p=0,007) Mortalité spécifique par cancer : Actifs / « non-fumeurs » : p=0,48 Anciens / « non-fumeurs » : p=0,19 Récidive : Actifs / « non-fumeurs » : 2,10, p=0,04 Anciens / « non-fumeurs » : 0,95, p=0,43	1993-2002 Médiane de suivi : 5,4 ans Traitement par curiethérapie et déprivation androgénique Analyses multivariées
Bittner et al., 2008	1 354 patients atteints de cancer de la prostate	Fumeurs actifs / non-fumeurs	Mortalité spécifique par cancer : Actifs / « non-fumeurs » : NS Mortalité par maladies cardiovasculaires : Actifs / « non-fumeurs » : p=0,014	1995-2004 Médiane de suivi : 5,4 ans Traitement par curiethérapie
Taira et al., 2011	1 656 patients atteints de cancer de la prostate	actifs / anciens / non-fumeurs	Mortalité : Actifs / « non-fumeurs » : 2,86 (p<0,001) Anciens / « non-fumeurs » : 1,43 (p=0,017)	1995-2006 Médiane de suivi : 7,0 ans Traitement par radiothérapie, déprivation androgénique Analyse multivariée
Kenfield et al., 2011	5 366 patients atteints de cancer de la prostate	actifs / anciens / non-fumeurs	Mortalité toutes causes : Actifs / « non-fumeurs » : 2,28 (1,87-2,80) Anciens / « non-fumeurs » : 1,23 (1,10-1,37) Mortalité spécifique par cancer : Actifs / « non-fumeurs » : 1,61 (1,11-2,32) Anciens / « non-fumeurs » : NS Récidive : Actifs / « non-fumeurs » : 1,61 (1,16-2,22) Anciens / « non-fumeurs » : NS Mortalité par maladies cardiovasculaires : Actifs / « non-fumeurs » : 2,13 (1,39-3,26) Anciens / « non-fumeurs » : NS	Etude prospective : Health Follow-up Study Diagnostic de 1986-2006 Ajustement sur l'âge au diagnostic, l'historique de dépistage par PSA, IMC, niveau d'activité physique élevé, consommation de calories et de café
Joshu et al., 2011	1 416 hommes ayant une prostatectomie		Récidive : Fumeurs actifs 1 an après la chirurgie/ « non-fumeurs » : 2,31 (1,05-5,10) Fumeurs actifs 5 ans avant la chirurgie/ « non-fumeurs » : 1,19 (0,55-2,57)	Étude de cohorte rétrospective Médiane de suivi : 7,3 ans Statut tabagique recueilli par questionnaire : statut 5 ans avant et 1 an après la chirurgie Ajustement selon le stade, le grade
Islami et al., 2014	50 349 patients atteints de cancer de la prostate		Mortalité spécifique par cancer : Actifs / « non-fumeurs » : 1,24 (1,18-1,31) Dose réponse (nomb de cig./jour) : p=0,02 Anciens / « non-fumeurs » : 1,06 (1,00-1,13)	Revue systématique et méta analyse (51 articles)

Moreira et al., 2014	1 450 patients atteints de cancer de la prostate	Mortalité toutes causes : Actifs / « non-fumeurs » : 2,14 (p<0,001) Anciens / « non-fumeurs » : 1,23 (1,10-1,37) Récidive : Actifs / « non-fumeurs » : 1,25 (p=0,024) Métastase : Actifs / « non-fumeurs » : 2,64 (p=0,026)	Etude rétrospective Questionnaire tabac : document préopératoire
Steinberger et al., 2014	2 358 patients atteints de cancers de la prostate localisés et traités par radiothérapie par faisceau externe	Mortalité par cancer de la prostate : Actifs / « non-fumeurs » : 2,25 (p<0,001) Ex-fumeurs / « non-fumeurs » : 1.30 (p=0,42) Récidive PSA : Actifs / « non-fumeurs » : 1,4 (p=0,02) Ex-fumeurs / « non-fumeurs » : 1.08 (p=0,41) Métastase : Actifs / « non-fumeurs » : 2,37(p<0,001) Toxicités génito-urinaire (grade >=2): Actifs / « non-fumeurs » : 1,8 (p=0,02) Ex-fumeurs / « non-fumeurs » : 1,45 (p=0,01)	1988-2005 Médiane de suivi : 7,9 ans Traitement par radiothérapie par faisceau externe Analyse multivariée

3.6 Cancer du poumon

Le poumon est la localisation de cancer pour laquelle il existe le plus grand nombre d'études dédiées à la description de l'association entre tabagisme et mortalité des patients. Plus de 90 articles rapportent, dans le rapport du Surgeon General 2014, une analyse en termes de mortalité toutes causes et près de 30 en termes de mortalité spécifique par cancer. Puisque les cancers du poumon des non-fumeurs présentent des caractéristiques moléculaires et cliniques particulières en comparaison aux cancers des fumeurs, il a été choisi de ne pas considérer, dans cette partie, les résultats comparant les fumeurs aux non-fumeurs (« ever »/ « never ») et de restreindre cette analyse aux seuls résultats comparant les fumeurs aux anciens fumeurs (ayant une durée de sevrage plus ou moins longue en amont du diagnostic du cancer selon les études considérées) ou aux fumeurs ayant arrêté après le diagnostic de cancer.

■ Comparaison entre fumeurs et anciens fumeurs ayant arrêté avant le diagnostic (cf. tableau 5):

Les études comparant la mortalité des fumeurs à celle des anciens fumeurs ont uniquement été réalisées à partir de cohortes de patients atteints de cancer du poumon de type non à petites cellules (CPNPC). L'étude de Zhou et al. (2006), étude prospective suivant 543 patients atteints de CPNPC de stades limités (IA à IIB) après résection chirurgicale, met en évidence une amélioration de la mortalité toutes causes et de la survie sans récurrence pour les patients ayant arrêté de fumer au moins 9 ans avant le diagnostic (Zhou, Heist et al. 2006). L'amélioration de la survie globale et de la mortalité globale pour les anciens fumeurs *versus* les fumeurs a été également observée dans les études de Mulligan et al. (2006) et Poullis et al. (2013) (Poullis, McShane et al. 2013) (Mulligan, Meram et al. 2006). Cette amélioration est plus précisément significative pour les fumeurs ayant arrêté au moins 7 ans avant le diagnostic dans l'étude de Mulligan et al. (2006).

L'étude de **Warren et al. (2013)**, qui repose sur l'observation des données issues d'une cohorte prospective de 5 185 patients dont 911 patients atteints de cancer du poumon (sans précision de stade, ni d'histologie) sur une durée minimale de suivi de 12 ans (Warren, Kasza et al. 2013), observe que **le tabagisme actif des hommes (trop peu de cas féminin), relevé dans les 30 jours du diagnostic, est associé à une augmentation de la mortalité toutes causes en comparaison aux anciens fumeurs** (si arrêt dans l'année précédant le diagnostic : 1,38 (1,06-1,79)) et si arrêt plus précoce : 1,43 (1,13-1,81)).

Concernant les stades avancés de CPNPC, il existe peu de données et celles-ci ne sont pas cohérentes. L'étude de Pirker et al. repose sur l'analyse de 1 050 patients atteints de CPNPC de stade IIIIB avec effusion pleurale et ne montre pas d'amélioration pour les patients anciens fumeurs vis-à-vis des fumeurs actifs en termes de mortalité globale (Pirker, Pereira et al. 2012). Au contraire, l'étude de Ferketich et al. (2013) ne montre une amélioration significative de la mortalité globale que pour les patients atteints de cancer de stade IV ayant arrêté de fumer plus d'un an avant (pas de différence significative pour les stades plus précoces) (Ferketich, Niland et al. 2013).

Seule l'étude de **Warren et al. (2013)** apporte des informations quant à la mortalité spécifique par cancer (sans précision de stade, ni d'histologie). **La mortalité spécifique par cancer du poumon est significativement plus importante pour les patients fumeurs en comparaison aux patients ayant arrêté plus d'un an avant le diagnostic (1,42 (1,11-1,82)) mais pas pour ceux ayant arrêté dans l'année précédant le diagnostic (1,29 (0,99-1,69)) (Warren, Kasza et al. 2013).**

Tableau 5 Études comparant la mortalité toutes causes et par cancer des patients atteints de cancer du poumon entre fumeurs et anciens fumeurs (ayant arrêté avant le diagnostic)

Études	Population	Statuts tabagiques renseignés	Résultats	Commentaires/ajustements
Zhou et al., 2006	543 patients atteints de CPNPC ayant subi une résection chirurgicale (IA, IB, IIA/IIB) (dont 49 % adénocarcinomes, 36 % carcinomes épidermoïdes)	Anciens fumeurs ayant arrêté avant le diagnostic <i>versus</i> fumeurs au moment du diagnostic	Mortalité toutes causes : <ul style="list-style-type: none"> · Arrêt 1-8 ans avant le diagnostic : 0,82 (0,59-1,13) · Arrêt 9-17 ans avant le diagnostic : 0,69 (0,49-0,97) · Arrêt >=18 ans avant le diagnostic : 0,66 (0,45-0,95) Le test de tendance est significatif : p=0,004 Les résultats pour la survie sans récurrence sont également significatifs pour un arrêt supérieur à 9 ans avant le diagnostic	Étude prospective après chirurgie Suivi médian de 57 mois Ajustement : âge, sexe, stade, nombre de cigarette /jour
Mulligan et al., 2006	907 patients atteints de CPNPC (IA à IV) (dont 42 % Adénocarcinomes, 31 % carcinomes épidermoïdes)	Anciens fumeurs <i>versus</i> fumeurs actifs	Survie globale : <ul style="list-style-type: none"> · Arrêt < 7 ans avant le diagnostic : 1,17 (0,82-1,67) · Arrêt 7-15 ans avant le diagnostic : 0,70 (0,49-0,99) · Arrêt >15 ans avant le diagnostic : 1,03 (0,71-1,50) 	Étude rétrospective Analyse multivariée : stade, nombre de paquet-année, histoire personnelle et familiale de cancer, résection, sexe, race, âge, grade
Pirker et al., 2012	1 050 patients atteints de CPNPC avancé (stade IIIIB avec effusion pleural) (dont 47 % adénocarcinomes, 43 % carcinomes épidermoïdes)	anciens fumeurs (282) <i>versus</i> fumeurs actifs (540)	Survie globale : HR= 0,86 (0,73-1,02)	FLEX study (essai de phase III) : ajout du cetuximab à la chimiothérapie Analyse multivariée : âge, sexe, ECOG PS, Région du monde(Europe, Asie/Australie, Amérique latine), histologie, nombre d'organes touchés par les métastases
Poullis et al., 2013	2 485 patients atteints CPNPC ayant subi une résection chirurgicale (41 % T1, 54 % T2 et 5 % de T3 / 10 % de N0, 73 % de N1 et 17 % de N2) (dont 48 % adénocarcinomes, 44 % carcinomes épidermoïdes)	Fumeurs actifs <i>versus</i> (non-fumeurs et anciens fumeurs)	Mortalité globale : RR= 1,33 (1,14-1,54) -> Adénocarcinomes : RR= 1,26 (1,01-1,56) -> Carcinomes épidermoïdes : NS	Statut fumeur relevé avant la chirurgie Ajustement : âge, IMC, sexe, T stade, N stade, FEV 1, maladie résiduelle, consommation d'alcool, diabète
Ferketich et al., 2013	4 200 patients atteints de cancer CPNPC (stade I-IV) (dont 58 % adénocarcinomes, 25 % carcinomes épidermoïdes)	anciens fumeurs/ fumeurs	Mortalité toutes causes : Stade I et II (1 195 patients) : <ul style="list-style-type: none"> · Arrêt 1-12 mois avant diagnostic : 0,80 (0,51-1,24) · Arrêt > 12 mois avant diagnostic: 0,84 (0,65-1,08) Stade III (1 117 patients) : <ul style="list-style-type: none"> · Arrêt 1-12 mois avant diagnostic: 0,79 (0,59-1,07) · Arrêt > 12 mois avant 	Résection chirurgicale pour 34 % des patients

			diagnostic : 0,85 (0,70-1,03) Stade IV (1 888 patients) : · Arrêt 1-12 mois avant diagnostic: 1,09 (0,77-1,557) · Arrêt > 12 mois avant diagnostic : 0,70 (0,53-0,91)	
Warren et al., 2013	911 patients atteints de cancer du poumon (stade : 12 % local, 34 % régional, 54 % distant) : · 554 hommes · 357 femmes	Fumeurs actifs / anciens fumeurs	Mortalité toutes causes : -> fumeurs <i>versus</i> anciens fumeurs (arrêt > 1 an avant diagnostic) · Hommes : 1,43 (1,13-1,81) · Femmes : 1,09 (0,82-1,47) -> fumeurs <i>versus</i> arrêt < 1 an avant diagnostic · Hommes : 1,38 (1,06-1,79) · Femmes : 0,97 (0,73-1,29) Mortalité spécifique par cancer : -> fumeurs <i>versus</i> anciens fumeurs (arrêt > 1 an avant diagnostic) · Hommes : 1,42 (1,11-1,82) · Femmes : 0,99 (0,72-1,36) -> fumeurs <i>versus</i> arrêt < 1 an avant diagnostic · Hommes : 1,29 (0,99-1,69) · Femmes : 0,87 (0,64-1,18)	Ajustement l'âge, le stade du cancer, la date du diagnostic, IMC, nombre de total de paquet-année fumés

■ **Comparaison entre fumeurs ayant continué à fumer et fumeurs ayant arrêté après le diagnostic (cf. tableau 6)**

La publication de **Parsons et al. en 2010** comprend une revue de la littérature ainsi que la première méta-analyse montrant les bénéfices de l'arrêt du tabac postdiagnostique sur la mortalité par cancer du poumon non à petites cellules (CPNP) ou à petites cellules (CPPC) de stades précoces (Parsons, Daley et al. 2010). Cette analyse prend en compte 6 études dédiées à l'analyse de l'impact de l'arrêt tabagique après diagnostic sur la mortalité des patients atteints de cancer du poumon à petites cellules ou non à petites cellules **principalement de stade précoce** (I-IIIa) : Saito-Nakaya et al. (2006), Sardari et al. (2006), Shibata et al. (2000), Baser et al. (2006), Videtic et al. (2003) et Johnston-Early et al. (1980) (Saito-Nakaya, Nakaya et al. 2006) (Sardari, Nia, Weyler et al. 2005) (Shibata, Murakami et al. 2000) (Baser, Shannon et al. 2006) (Videtic, Stitt et al. 2003) (Johnston-Early, Cohen et al. 1980). Il n'existe pas d'essais randomisés contrôlés. Parmi ces 6 études, les études de Videtic et al. (2003) pour les CPPC et Sardari-Nia et al. (2005) pour les CPNPC sont les deux seules présentant des résultats ajustés comme précisé dans le tableau 5. **Concernant les cancers du poumon non à petites cellules**, la méta-analyse de 4 études non ajustées disponibles, ne présente pas d'augmentation significative de la mortalité globale (1,19 (0,91-1,54)) pour les patients continuant à fumer en comparaison à ceux qui arrêtent ; tandis que **l'augmentation de la mortalité globale est significative** dans l'étude ajustée de Sardari et al. (2,94 (1,15-7,54)). L'étude de Sardari et al. réalisée à partir de 311 patients ayant subi une résection chirurgicale montre également **une augmentation significative du risque de récurrence pour ceux qui continuent de fumer** (1,86 (1,01-3,41)). **Concernant les cancers du poumon à petites cellules**, la méta-analyse à partir des résultats non ajustés provenant de 2 études montrent **une augmentation de la mortalité pour ceux qui continuent de fumer** (1,18 (1,03-1,36)) de même que les résultats ajustés de l'étude de Videtic et al. (1,86 (1,33-2,59)). L'étude de Videtic et al. montre également **une augmentation de risque de récurrence pour ceux qui continuent de fumer** (1,26 (1,06-1,50)). Les auteurs de la méta-analyse précisent que l'analyse des différentes études semblerait montrer que les patients arrêtant de fumer au moment du diagnostic présentent

des cancers de moins bon pronostic ce qui pourrait induire une sous-estimation des bénéfices attribués à l'arrêt tabagique (en particulier lorsque les résultats ne sont pas ajustés).

Deux études publiées par la suite vont dans le sens de ces observations. L'étude de **Chen et al. (2010)** réalisée à partir de 284 patients atteints de CPPC (stades limités) montre que les patients ayant arrêté au moment du diagnostic ou après ont une survie plus importante que ceux qui ont continué (Chen, Jiang et al. 2010). L'étude de **Tao et al. (2013)** présente les données de la cohorte de Shanghai incluant 288 hommes atteints de cancer du poumon (sans précision du sous type histologique) et recueillant par questionnaire annuel leur statut tabagique. Cette étude met en évidence **une réduction de la mortalité globale d'un facteur 2 (HR=2,36 (1,36-3,42) pour les patients ayant arrêté de fumer après le diagnostic** après ajustement par l'âge au diagnostic, le niveau d'éducation, le nombre de paquet-année fumés avant le diagnostic et le traitement reçu (chirurgie, chimiothérapie, radiation).

Tableau 6 Études comparant la mortalité toutes causes des patients atteints de cancer du poumon ayant continué à fumer après un diagnostic de cancer à celles des patients ayant arrêté après le diagnostic

Étude	Population	Comparaison	Résultats	Commentaires
Videtic et al., 2003	186 patients atteints de CPPC (stades limités) (pas de précision histologique)	Ceux ayant arrêté (42 %) <i>versus</i> fumeurs actifs pendant la durée du traitement (58 %)	Médiane de survie : 18 mois <i>versus</i> 13,6 mois (p=0,002) Survie à 5 ans : 8.9 % <i>versus</i> 4 % (log-rank P =.0017) Mortalité par cancer : non significative Interruption des traitements due à la toxicité : non significatif (P=0,49)	Traitement par radio-chimiothérapie Étude rétrospective sur des patients suivis entre 1989 et 1999 Les deux groupes comparés ne montrent pas de différence en termes d'âge, Karnofsky performance status, Adénomégalie sus-claviculaire homolatérale, effusion pleurale, irradiation prophylactique crânienne, radiothérapie, interruption du traitement de chimiothérapie
Sardari-Nia et al., 2005	311 patients atteints de CPNPC ayant subi une résection chirurgicale (stade localisé I-III)	Fumeurs ayant continué (169 patients) <i>versus</i> ceux ayant arrêté entre le diagnostic et l'opération (35 patients)	Survie globale : RR= 0,34 (0,16-0,71) , p=0,004 Survie sans récurrence : RR= 0,54 (0,30-1,00) , p=0,052	Étude rétrospective Traitement par chirurgie entre 1991-2001 Analyse multivariée : âge, sexe, type d'opération, histologie, radiothérapie postopératoire, localisation (G ou D), N-status, T-status, cancer antérieur. Même nombre de paquet-année moyen pour les deux groupes (test non significatif)
Parsons et al., 2010	CPNPC CPPC (stades localisés) (Revue systématique et méta analyse)	Arrêt du tabac postdiagnostic <i>versus</i> continuation	Mortalité toutes causes : - CPNPC : RR= 1,19 (0,91-1,54), 4 études non ajustées ; RR= 2,94 (1,15-7,54) , 1 étude ajustée - CPPC : RR= 1,18 (1,03-1,36) 2 études non ajustées ; RR= 1,86 (1,33-2,59) , 1 étude ajustée Récurrence : - CPNPC : RR= 1,86(1,01-3,41) , 1 étude ajustée - CPPC : RR= 1,26 (1,06-1,50) , 1 étude ajustée Second cancer primitif : - CPNPC : RR= 2,29 (0,50-10,58), 1 étude ajustée - CPPC : RR= 1,86 (0,96-3,60) 3 études non ajustées ; RR= 4,31 (1,09-16,98) , 1 étude ajustée	Méta analyse

Chen et al., 2010	284 patients atteints CPPC (stades limités)	Ceux continuant de fumer (76 patients) <i>versus</i> arrêt postdiagnostic (87 patients) ceux continuant de fumer (76 patients) <i>versus</i> ceux ayant arrêté avant le diagnostic (121 patients)	Réduction significative de la survie : HR= 0,55 (0,38-0,79) HR = 0.72 (0,52-1,00)	Étude prospective avec diagnostic et suivi entre 1997 et 2008 Analyse multivariée (âge au diagnostic, progression tumorale ou non, traitement reçu) Le nombre de paquet-année n'est pas, dans cette étude, un facteur associé à une variation significative de la mortalité Performance statut <2 69 % traités par Chimiothérapie + radiothérapie
Tao et al., 2013	288 hommes atteints de cancer du poumon (médiane de survie : 2,1 ans)	Continuer à fumer <i>versus</i> arrêter après le diagnostic	Mortalité toutes causes : HR= 2,36 (1,36-3,42)	Shanghai Cohort Study Ajustements : âge au diagnostic, niveau d'éducation, nombre de paquet-année fumés avant le diagnostic, traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiation)

■ Conclusion

Pour les cancers du poumon à petites cellules ou non à petites cellules, de stades limités, les données disponibles mettent en évidence les bénéfices de l'arrêt tabagique après diagnostic en termes de mortalité globale. Les résultats de la méta analyse de Parsons et al. (2010) ainsi que les résultats des études publiées par la suite, ceux de Chen et al. (2010) et de Tao et al. (2013), présentent des risques de mortalité doublés pour les patients continuant à fumer en comparaison à ceux arrêtant. En ce qui concerne la mortalité spécifique par cancer, hormis celle de Warren et al. (2013), les études ne présentent pas de résultat en termes d'impact de l'arrêt tabagique. Néanmoins, les études de Videtic et al. (2003) et de Sardari et al. (2005) mettent en évidence, l'augmentation du risque de récurrence pour les patients qui continuent de fumer en comparaison à ceux qui arrêtent, suggérant que l'effet observé en termes de mortalité toutes causes relève en partie d'un effet sur la pathologie cancer spécifiquement.

Deux revues récemment publiées, l'une par O'Malley et al. en juillet 2014 et l'autre par Rivera et al. en 2015, sur l'impact du tabagisme sur le traitement des patients atteints de cancer du poumon, mettent en évidence la nécessité d'intégrer le sevrage tabagique à la prise en charge des cancers du poumon (Rivera, Rivera et al. 2015).

3.7 Cancer des VADS

Les cancers des VADS des patients non-fumeurs, liés à une infection par un virus HPV, présentent des caractéristiques cliniques particulières en comparaison aux cancers des fumeurs notamment en termes de pronostic. Ainsi, il a été choisi, comme pour le cancer du poumon, de restreindre l'analyse aux comparaisons entre patients fumeurs, anciens fumeurs (fumeurs ayant arrêté avant le diagnostic) ou abstinents (fumeurs ayant arrêté après le diagnostic). De plus, l'ajustement des résultats présentés selon la positivité ou non des tumeurs au HPV 16 a été indiqué lorsque l'information était précisée dans les études.

■ Comparaison entre fumeurs et anciens fumeurs ayant arrêté avant le diagnostic (cf. tableau 7)

Concernant les patients atteints de cancer des VADS de **stades avancés**, les études de Browman et al. (1993) et Gillison et al. (2012) mettent en évidence que **les patients fumeurs (au moment du diagnostic)** ayant un cancer des VADS de stade III à IV, traités par radiothérapie ou par radiochimiothérapie, **ont une mortalité globale supérieure à celle des anciens fumeurs**(Browman, Wong et al. 1993)(Gillison, Zhang et al. 2012). L'étude de Gillison et al., qui présente des résultats issus de deux essais cliniques de radiothérapie et radiochimiothérapie (RTOG 0129 et RTOG 9003) avec un ajustement par stade et statut HPV notamment, observe **un doublement de la survie globale et de la survie sans progression** dans chacun des deux essais pour les fumeurs en

comparaison aux anciens. Les données de l'essai RTOG 9003 soulignent également le fait que **la mortalité globale augmente d'environ 1 % par paquet-année et d'environ 2 % par année de tabagisme.**

Concernant les études présentant des résultats pour des populations de patients plus hétérogènes en termes de stades, l'étude de Fortin et al. (2009) incluant plus de 1 800 patients, montre une augmentation de la survie à 5 ans des patients anciens fumeurs (au moment du diagnostic) en comparaison aux fumeurs, en particulier pour ceux traités par radiothérapie (Fortin, Wang et al. 2009). L'étude de Warren et al. (2013) montre également une mortalité plus forte pour les fumeurs comparés aux anciens fumeurs (Warren, Kasza et al. 2013). De plus, l'étude de Khuri et al. (2006) qui repose sur les données d'un essai de phase III réalisé sur 1 190 patients ayant fini leur traitement curatif pour un cancer des VADS peu avancé (stade I à II), montre que les patients anciens fumeurs ont une réduction de la mortalité globale par rapport aux fumeurs après un suivi d'au moins 7 ans (Khuri, Lee et al. 2006). À l'inverse, l'étude de Hong et al. (2012) reposant sur 403 patients (traitement par chirurgie, radio-chimio ou association des deux) ne retrouve pas d'association significative entre mortalité globale ou spécifique en comparant les fumeurs aux anciens fumeurs (Hong, Martin et al. 2013).

Pour la mortalité par cancer, les résultats des différentes études ne sont pas homogènes. Seule la cohorte de **Warren et al. (2013)**, qui présente des résultats pour 382 patients atteints de cancer des VADS, **rapporte non seulement un doublement de la mortalité globale mais aussi de la mortalité spécifique par cancer pour les hommes fumeurs par rapport aux anciens fumeurs** (si arrêt < ou > 1 an) avec un ajustement sur l'indicateur paquet-année (Warren, Kasza et al. 2013). Les autres études ne montrent pas de différence significative entre fumeurs et anciens fumeurs (Hong, Martin et al. 2013) (Maxwell, Kumar et al. 2010). En particulier, l'étude de Maxwell et al. (2010) reposant sur 102 patients atteints de cancer des VADS HPV positif, en grande majorité de stade IV, ne retrouve pas de différence significative en termes de mortalité par cancer (Maxwell, Kumar et al. 2010). À noter que l'étude de Gillison et al. (2012) présente des survies sans progression plus longues pour les patients anciens fumeurs comparés aux fumeurs (essai RTOG 0129 et RTOG 9003) (Gillison, Zhang et al. 2012).

Tableau 7 Études comparant la mortalité et/ou la survie des patients fumeurs et anciens fumeurs ayant un cancer des VADS

Études	Population	Statuts tabagiques renseignés	Résultats	Commentaires
Browman et al., 1993	115 patients atteints de cancers VADS (~80 % des cancers de type laryngé ou oropharyngé) (53 % stade III et 47 % stade IV)	patients ayant arrêté de fumer (6 % de non-fumeurs, 42 % de fumeurs ayant arrêté plus d'un an avant le diagnostic et 52 % ayant arrêté moins d'un an avant le diagnostic) <i>versus</i> fumeurs (53 patients)	Mortalité globale à 18 mois: HR= 0,4 (0,2-0,7) , p= 0,005 · Arrêt -3 mois avant le diagnostic : 0,6 (0,3-1,0) · Arrêt > 1 an après le diagnostic : 0,3 (0,1-0,7)	Étude prospective Traitement par radiothérapie + :- fluoro-uracil Pas de différence significative observée entre fumeurs et non-fumeurs en termes d'effets secondaires (score toxicité cutanée et stomatite de l'OMS)
Khuri et al., 2006	1 190 patients atteints de cancers des VADS (larynx 58,8 %, cavité orale 30,1 % et pharynx 11,1 %) (64 % de stade I et 36 % de stade II)	Fumeurs pendant la durée du suivi (inclusion après traitement) <i>versus</i> anciens fumeurs	Mortalité globale : HR= 1,6 (1,23-2,07) Seconds cancers primitifs : HR= 1,32 (1,01-1,71) Survie sans récurrence : HR= 1,12 (0,76-1,65) Survie sans second cancer primitif : HR= 1,32 (1,01-1,71)	Essai randomisé multicentrique de phase III avec isotretinoïne contre placebo après traitement du cancer Traitement chirurgie +/- radiothérapie effectuée, disease free depuis 16 semaines Questionnaire annuel de consommation tabagique Ajustement sur le stade, le site de cancer
Fortin et al., 2009	1 871 patients atteints de cancer des VADS (343 cavité orale, 537 oropharynx, 56 nasopharynx, 141 hypopharynx, 367 glotte, 427)	Fumeurs/ anciens fumeurs / non-fumeurs	Survie à 5 ans : Non-fumeurs/anciens : HR = 1,33 (1,17-1,48) Non-fumeurs/actifs : HR= 1,75 (1,5-1,96) · Radiothérapie : Anciens fumeurs/fumeurs :	Étude rétrospective Traitements entre 1989-2006 : 973 par radiothérapie, 429 par chimioradiothérapie et 469 radiothérapie postchirurgicale Recueil des consommations de tabac et alcool au départ de la

	supraglottique) (stades : 23 % T1, 35 % T2, 26 % T3, 16 % T4 et 48 % N0, 18 % N1, 26 % N2, 7 % N3)		HR= 1,4 (1,14-1,7) · Chimioradiothérapie : Non-fumeurs/anciens : HR = 1,46 (1,14-1,9) Non-fumeurs/actifs : HR= 2,2 (1,7-2,8) Contrôle local à 5 ans : Anciens fumeurs/fumeurs : HR= 1,5 (1,2-1,8) · Radiothérapie : Anciens fumeurs/fumeurs : HR= 1,36 (1,03-1,8) · Chimioradiothérapie : Anciens fumeurs/fumeurs : HR= 2,26 (1,17-4,16)	prise en charge Analyse multivariée : ajustement selon le genre, le site du cancer, T/N stade, « performance status », âge, dose de radiation, prolongation du traitement Il existe une association entre le fait d'être fumeur et de boire de l'alcool en termes de réduction du contrôle local et de la survie
Maxwell et al., 2010	102 patients atteints de cancer de l'oropharynx HPV16+ (stades avancés : 86 % stade IV)	Fumeurs/ anciens fumeurs	Mortalité spécifique par cancer : HR= 2 (0,66-6,03) Récidive : HR=1,8 (0,7-4,8)	1999-2007 Diversité des protocoles thérapeutiques 68 % patients fumeurs
Gillison et al., 2012	316 patients atteints de cancer des VADS de l'essai RTOG 0129 (stade III et IV) + 190 patients atteints de cancer des VADS de l'essai RTOG 9003 (stade III et IV)	RTOG 0129 : 23 % non-fumeurs/50 % anciens fumeurs/17 % fumeurs RTOG 9003 : 12 % non-fumeurs/31 % anciens fumeurs/56 % fumeurs	Survie globale : · Essai RTOG 0129: Fumeurs/anciens : HR = 1,9 (1,048-3,703) Essai RTOG 9003 : Fumeurs/anciens : HR = 2,419 (1,288-4,543) > dose-réponse observée (durée du tabagisme et nombre de paquet-année) Survie sans progression : · Essai RTOG 0129: Fumeurs/anciens : HR = 2,549 (1,425-4,559) Essai RTOG 9003 : Fumeurs/anciens : HR = 2,258 (1,231-4,141)	RTOG 0129 : Essai clinique de chimioradiothérapie du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) mené entre 2002 et 2005 Suivi médian : 5 ans RTOG 09003 : Essai clinique de radiothérapie du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) mené entre 1991 et 1997 Suivi médian : 9 ans Etudes prospectives Analyse multi variée avec ajustements : stade N/T, statut p16 (HPV statut), paquet-année
Warren et al., 2013	382 patients atteints de cancer des VADS (stade : 32 % local, 55 % régional, 13 % distant) : · 260 hommes · 122 femmes	Fumeurs actifs (24 patients) / anciens fumeurs arrêt < 1 an (27) / anciens fumeurs arrêt > 1 an (42 patients)	Mortalité toutes causes : -> fumeurs <i>versus</i> anciens fumeurs (arrêt > 1 an avant diagnostic) · Hommes : 1,73 (1,22-2,44) · Femmes : 0,98 (0,52-1,84) -> fumeurs <i>versus</i> arrêt < 1 an avant diagnostic · Hommes : 2,15 (1,42-3,25) · Femmes : 0,51 (0,29-0,92) Mortalité spécifique par cancer : -> fumeurs <i>versus</i> anciens fumeurs (arrêt > 1 an avant diagnostic) · Hommes : 1,90 (1,18-3,07) · Femmes : 0,85 (0,33-2,16) -> fumeurs <i>versus</i> arrêt < 1 an avant diagnostic · Hommes : 2,01 (1,15-3,48) · Femmes : 0,46 (0,20-1,02)	Ajustement l'âge, le stade du cancer, la date du diagnostic, l'indice de masse corporelle, nombre de total de <u>paquet-année fumés</u>
Hong et al., 2012	403 patients atteints de cancer des amygdales (185 HPV+ et 218 HPV-) (10 % de grade 1, 32 % de grade 2, et 58 % de grade 3)	Ex-fumeurs/fumeurs/non-fumeurs	Mortalité globale : P=0,041 · Ex-fumeurs/fumeurs : HR = 0,78 (0,56-1,10) (Non-fumeurs/fumeurs : HR=0,42 (0,21-0,87)) Récidive : p=0,181 Mortalité spécifique par cancer : p=0,104	Etude rétrospective Traitement (chirurgie, radiochimie ou association des deux) entre 1987 et 2006 Médiane de suivi : 38 mois Analyse multivariée avec ajustement sur l'âge, le genre, le traitement, le stade N, le stade T, <u>statut HPV</u>

■ **Comparaison entre fumeurs ayant continué à fumer et fumeurs ayant arrêté après le diagnostic (cf. tableau 8)**

Descinq études disponibles sur l'effet sur la mortalité de l'arrêt tabagique après diagnostic de cancer des VADS (stades précoces ou tous stades), quatre montrent une réduction significative (Al-Mamgani, van Rooij et al. 2014) (Jerjes, Upile et al. 2012) (Chen, Chen et al. 2011) (Hilgert, Bergmann et al. 2009) (Mayne, Cartmel et al. 2009). Ainsi, l'étude de Hilgert et al. (2009) qui compare, parmi 809 patients atteints de cancer de l'oropharynx (stades I à IV), ceux ayant arrêté de fumer après le diagnostic à ceux ayant continué, on observe une survie globale plus importante pour ceux qui ont arrêté (Hilgert, Bergmann et al. 2009). De même, l'étude de Chen et al. (2011) portant sur 202 patients avec cancers des VADS à différents stades, montre une meilleure survie globale ainsi qu'une amélioration de la survie sans progression, du contrôle locorégional et de la survie sans métastase pour les patients ayant arrêté de fumer pendant le traitement par radiothérapie (Chen, Chen et al. 2011). Les patients fumeurs ont été appareillés avec des patients ayant arrêté de fumer et présentant des profils comparables en ce qui concerne l'histoire tabagique (paquet-année). L'étude d'Al-Mamgami et al. (2014) sur 549 patients atteints de cancer de la glotte (T1a) a montré, après un suivi médian de presque 8 ans, une réduction de la survie pour les patients qui continuent de fumer pendant la durée du traitement de radiothérapie (Al-Mamgani, van Rooij et al. 2014). *A contrario*, l'étude de Mayne et al. (2009) sur 264 patients (stades I à II) ne montre pas d'effet de l'abstinence tabagique sur la mortalité globale des patients après un suivi médian de 4,2 ans (Mayne, Cartmel et al. 2009). Le bon pronostic des patients et la durée de suivi courte peut expliquer la non différence observée en terme de survie.

Deux études ont comparé la mortalité des patients atteints de cancer des VADS de **stades avancés** (stade II à IV) en fonction de leur statut tabagique au moment des traitements par radiothérapie (Browman, Mohide et al. 2002) (Gillison, Zhang et al. 2012). L'étude Browman et al. (2002) sur 148 patients (tous fumeurs au diagnostic) ne montre pas de différence significative de survie globale ($p=0,07$) tandis que l'étude de **Gillison et al., qui présente des résultats issus de l'essai clinique de radiothérapie RTOG 9003 sur 190 patients (fumeurs ou anciens fumeurs au diagnostic), met en évidence un doublement de la survie globale et de la survie sans progression pour les patients n'ayant pas fumé pendant la radiothérapie** (Gillison, Zhang et al. 2012).

Tableau 8 Études comparant la mortalité et la survie des patients ayant continué à fumer à celles des patients ayant arrêté après le diagnostic d'un cancer des VADS

Études	Population	Statuts tabagiques renseignés	Résultats	Commentaires/ajustements
Browman et al., 2002	148 patients atteints de cancer des VADS en cours de traitement par radiothérapie (stade III à IV)	Fumeurs pendant la radiothérapie (113 patients) <i>versus</i> abstinents (35 patients)	Survie globale : Abstinents : 42 mois Fumeurs (+ 1 cig./jour) : 29 mois $P=0,07$	Étude prospective Traitement par radiothérapie Statut tabagique recueilli toutes les semaines avec dosage de la cotinine Tous les patients étaient fumeurs au moment du diagnostic, sevrage avant le début de la radiothérapie
Mayne et al., 2009	264 patients atteints de cancers VADS (cavité orale 31 %, pharynx 11 %, larynx 58 %) (carcinome in situ 7 %, stade I 44 %, stade II 49 %)	Fumeurs actifs pendant la durée du suivi (inclusion après traitement) <i>versus</i> ceux qui se sont abstenus	Mortalité toutes causes: $RR= 1.8 (0.9-3.9)$	Inclusion : traitement achevé (chirurgie +/- radiothérapie), free of disease Étude prospective : interrogation du statut tabagique à l'inclusion puis annuellement Suivi moyen : 4,2 années Ajustement sur les <u>consommations antérieures</u> au diagnostic
Hilgert et al., 2009	809 patients atteints de cancers de l'oropharynx (stade I à IV)	Ceux qui ont continué à fumer (540 patients) après le diagnostic <i>versus</i> ceux qui ont arrêté après le diagnostic (101 patients) 92 % des patients sont ou ont été fumeurs	Survie globale à 10 ans : $(p=0,0002)$	Etude rétrospective Traitement entre 1979 et 1998: diversité des traitements reçus avec plus de 300 patients traités par chirurgie et irradiation 64 patients n'ont jamais fumé de leur vie dans cette cohorte Il n'y a pas de différence significative de répartition en stade de cancer en fonction du statut tabagique des patients

Chen et al., 2011	202 patients atteints de cancers VADS (22 % larynx, 23 % base de la langue, 19 % amygdale, 11 % langue) (34 % T1, 19 % T2, 22 % T3, 26 % T4)	Ceux ayant arrêté <i>versus</i> fumeurs actifs pendant la radiothérapie	<p>Taux de survie globale à 5 ans : 55 % <i>versus</i> 23 % (p=0,0001)</p> <ul style="list-style-type: none"> · RT seule (82 patients) : 37 % <i>versus</i> 10 % (p<0,001) · Chirurgie + RT (120 patients) : 56 % <i>versus</i> 26 % (p=0,01) <p>Survie sans progression à 5 ans: 65 % <i>versus</i> 42 % (p=0,01)</p> <p>Control locorégional à 5 ans: 69 % <i>versus</i> 58 % (p=0,03)</p> <p>Survie sans métastase à 5 ans : 78 % <i>versus</i> 77 % (p=0,82)</p> <p>Toxicité aigüe de grade 3 ou plus (mucositis, odynophagia, xerostomia): 55 % <i>versus</i> 60 % (p=0,74) NS</p> <p>Toxicité à long terme de grade 3 ou plus (induration sévère et fibrose des tissus subcutané, œdème larynguale, stricture de l'œsophage): 31 % <i>versus</i> 49 % (p=0,01)</p> <p>Second cancer primitif : (p=0,19) NS</p>	Médiane de suivi : 49 mois Appariement d'un patient fumeur avec un patient ayant arrêté de fumer avant le début des traitements (selon le nombre de <u>paquet-année</u> , âge, sexe, stade tumoral, dose radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie, année traitement)
Jerjes et al., 2012	67 patients atteints de carcinomes épidermoïdes oraux (oropharyngés et de la cavité orale) traités par résection chirurgicale	Réduction et/ou arrêt tabac après diagnostic <i>versus</i> ceux qui continuent	Amélioration de la survie à 3 ans (P < 0.001) et à 5 ans (P < 0.001) pour ceux qui ont arrêté et ceux qui ont réduit (< 5 cig./jour)	Etude prospective avec suivi d'au moins 5 années <u>L'éditeur a émis des réserves sur les données de ce papier</u>
Gillison et al., 2012	190 patients atteints de cancer des VADS de l'essai RTOG 9003 (stade III et IV)	Avoir fumé pendant la radiothérapie (oui/non)	<p>Survie globale : HR = 2,328 (1,553-3,490)</p> <p>Survie sans progression : HR = 2,190 (1,475-3,253), ce résultat reste significatif après ajustement sur le nombre de <u>paquet-année</u> et sur la durée du tabagisme antérieur</p>	Analyse multi variée avec ajustements : stade N/T, statut p16 (HPV statut) Questionnaire après la fin de la radiothérapie Pas de différence significative dans les arrêts de traitements entre les groupes fumeurs et non-fumeurs pendant la radiothérapie
Al-Mangami et al., 2014	549 patients atteints de cancer de la glotte traité par radiothérapie (T1a)	Comparaison de ceux ayant arrêté entre le début et la fin du traitement (215 patients) <i>versus</i> ceux ayant continué (52 patients)	<p>Survie globale: 70 % <i>versus</i> 36 % (p<0,0001)</p> <p>Contrôle local : 94 % <i>versus</i> 81 % p= 0,001</p> <p>VHI (voice handicap index) : P<0,001</p>	Étude rétrospective Traitement par radiothérapie entre 1985-2011 Médiane de suivi : 93 mois Analyse multivariée

■ Conclusion

Plusieurs études ont montré une augmentation de la mortalité toutes causes des patients fumeurs atteints de cancer des VADS en comparaison aux anciens fumeurs. Une étude, celle de la cohorte de Warren et al. (2013), conclut également à un impact sur la mortalité spécifique par cancer des VADS (même pour ceux ayant arrêté dans l'année précédant le diagnostic). Plusieurs études ont mis en évidence que les patients qui arrêtent de fumer après le diagnostic ont un bénéfice en termes de mortalité. La prise en compte des consommations antérieures au diagnostic est un point important pour permettre d'éclairer le poids respectif des consommations passées et des consommations postdiagnostic.

4. Tabagisme et risque de second cancer primitif

La relation entre le tabagisme des patients atteints de cancer et la survenue de second cancer primitif a été jugée causale par les experts du rapport du Surgeon General (Alberg, Shopland et al. 2014).

Le tabac est reconnu comme étant un facteur majeur de survenue de seconds cancers primitifs (INCa 2013). Une étude menée à partir des données des registres français de cancers (diagnostics entre 1989 et 2004 et suivi jusqu'en 2007) a montré un sur risque de second cancer primitif pour les patients atteints de cancer en comparaison à celui de la population générale (SIR=1.36 (95 % CI, 1.35-1.38)) avec une contribution des localisations fortement associées au tabac et/ou à l'alcool correspondant à 50 % de l'excès de seconds cancers primitifs (en excès de risque absolu) en comparaison au 35 % retrouvé dans une étude similaire réalisée à partir des registres américains des cancers, soulignant la problématique des fortes consommations de tabac et d'alcool en France (SEER)(Jegu, Colonna et al. 2014). Une étude japonaise, qui a pu appareiller les données de registres de cancers (29 795 patients diagnostiqués entre 1985 et 2004 avec un suivi jusqu'à 2006) avec celles des registres hospitaliers permettant d'accéder à des informations sur le tabagisme des patients, a montré **une augmentation de 59 % du risque de second cancer primitif pour les patients ayant une histoire tabagique en comparaison à ceux n'ayant jamais fumé** (Tabuchi, Ito et al. 2013). Cette augmentation s'élève à 102 % lorsque l'on considère uniquement les secondes localisations connues pour avoir une étiologie tabagique forte (bouche/pharynx, larynx, poumon, rein/appareil urinaire/vessie). Cette étude permet également de mettre en évidence que les patients ayant arrêté de fumer dans les trois années précédant le diagnostic de cancer ont un risque de second cancer primitif inférieur aux patients qui étaient fumeurs actifs au moment du diagnostic ($RR_{\text{toutes localisations}}=0,82$ (0,69-0,96) et $RR_{\text{localisations connues pour leur étiologie tabagique forte}}= 0,74$ (0,61-0,90)). De même, une étude américaine regroupant les données de 5 cohortes différentes⁵, a observé l'augmentation du risque de second cancer primitif pour les patients fumeurs (> 20 cig./jour avant leur diagnostic de cancer) par rapport aux non-fumeurs pour quatre localisations de cancer (cancer du poumon de stade I, cancer de la vessie, cancer des VADS et du rein avec des RR entre 3 et 5) (Shiels, Gibson et al. 2014).

Certaines études apportent des données supplémentaires en termes de bénéfice de l'arrêt du tabac après diagnostic de cancer et de réduction du risque de survenue d'un second cancer primitif.

4.1 Cancer du poumon

Les études disponibles rapportent, en particulier pour les patients atteints de cancer du poumon, un risque plus élevé de second cancer primitif et notamment de second cancer du poumon, lorsque les personnes continuent à fumer. En population générale, l'arrêt du tabac est connu pour avoir un impact sur la réduction du risque de cancer du poumon quel que soit l'âge à l'arrêt (Doll, Peto et al. 2004). L'étude de Richardson et al. (1993), qui repose sur l'observation de 55 patients atteints de cancer du poumon à petites cellules (CPPC) et en rémission 2 ans après l'initiation des traitements, donne une valeur de risque de second cancer du poumon plus élevé pour les patients qui ont continué à fumer (RR de 32 (12-69)) par rapport à ceux qui ont arrêté après le diagnostic (RR de 11 (4,4-23))(dénominateur : risque attendu pour la population générale)(Richardson, Tucker et al. 1993). De même, l'étude de Tucker et al. (1997), à partir du suivi de 611 patients atteints de CPPC peu avancé et ayant survécu au moins 2 années, a montré un **sur risque de seconds cancers primitifs (RR=3,5) en particulier de seconds cancers primitifs avec une forte étiologie tabagique (poumon, tête-cou, larynx, vessie, œsophage, estomac, pancréas, rein)** (RR=7 (5,2-8,7))(Tucker, Murray et al. 1997). Dans cette étude, aucun second cancer du poumon n'a été diagnostiqué chez des patients non-fumeurs (13 patients). En ce qui concerne le risque des anciens fumeurs ayant arrêté de fumer avant le diagnostic de cancer (144 patients), le risque de cancer du poumon (majoritairement non à petite cellule) est stable au court du temps avec une valeur moyenne de 9,4 (4,7-17). Les patients qui se sont arrêtés de fumer au moment du diagnostic ont, eux, une augmentation du risque de cancer du poumon au court du temps avec un risque moyen de 9,9 (5,3-17). **Le risque de second cancer du poumon le plus élevé, dans l'étude de Tucker et al., est observé pour les fumeurs continuant à fumer après le diagnostic (RR=17 (11-26)). La méta-analyse de Parsons et al. (2010) conclut également à un bénéfice de l'arrêt tabagique après CPPC localisés en termes de réduction du risque de**

⁵National Institutes of Health (NIH)-AARP Diet and Health Study, Agricultural Health Study (AHS), Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC), Iowa Women's Health Study (IWHs)

second cancer primitif(4,31 (1,09-16,98)) (Parsons, Daley et al. 2010). Les résultats de cette méta-analyse pour les CPPC en termes de risque de second cancer du poumon s'appuient sur ceux de l'étude de Kawara et al. (1998) dans laquelle 980 patients traités entre 1978 et 1992 par chimiothérapie avec ou non radiothérapie avaient un risque plus important lorsqu'ils avaient continué à fumer en comparaison à ceux qui avaient arrêté. Les résultats ne sont pas significatifs pour les CPNPC localisés (1,72 (0,83-3,54)).

4.2 Cancer des VADS

D'autres études se sont intéressées au risque de second cancer primitif pour d'autres localisations principalement des VADS (Day, Blot et al. 1994)(Do, Johnson et al. 2004). D'après l'étude de Baxi et al. (2014), menée à partir des données des registres de cancers américains (SEER), la survenue d'un second cancer primitif serait la première cause de décès parmi les causes non liées au cancer diagnostiqué chez les patients atteints de cancers épidermoïdes tête/cou non métastatiques, et nécessiterait une attention particulière en termes de prévention et de suivi (Baxi, Pinheiro et al. 2014). L'étude de **Day et al. (1994)** est une étude cas-témoin reposant sur 1 090 patients diagnostiqués d'un cancer des VADS (stades I-IV) entre 1984 et 1985. **Les patients fumeurs au moment du recueil (proche diagnostic) ont un risque quatre fois supérieur à ceux qui ne fument pas (incluant non-fumeurs et anciens fumeurs ayant arrêté depuis plus d'un an)**. Cette étude ne permet ainsi pas d'affirmer les bénéfices d'un arrêt postdiagnostique (Day, Blot et al. 1994). L'étude de **Do et al. (2004)** qui repose sur 1 190 patients traités curativement pour un cancer des VADS (cavité orale, larynx, pharynx) de stades précoces (stade I-II) depuis moins de 3 ans et participant à un essai de chimioprévention par l'acide rétinoïque a permis d'observer la corrélation entre la poursuite du tabagisme et le risque de second cancer primitif (Do, Johnson et al. 2004). La consommation de tabac a été recueillie au moment de l'entrée dans l'essai de chimioprévention puis de façon déclarative à différents moments du suivi. Les patients fumeurs à l'inclusion étaient les plus à risque de second cancer primitif avec un risque multiplié par trois par rapport aux patients n'ayant jamais fumé. **Par contre, les patients anciens fumeurs (incluant ceux ayant arrêté récemment c'est-à-dire moins de un an avant l'entrée dans l'essai) avaient un risque de second cancer primitif multiplié par 1,5 par rapport aux patients n'ayant jamais fumé**. Les résultats ont été ajustés selon l'âge au diagnostic et le traitement reçu. De même, l'étude de **Khuri et al. (2006)**, qui repose sur les données d'un essai de phase III avec l'isotrétinoïne sur 1 190 patients ayant fini leur traitement curatif pour un cancer des VADS peu avancé (stade I à II), **montre que les patients fumeurs pendant le suivi comparés aux anciens fumeurs ont une augmentation de la mortalité globale et une augmentation du risque de second cancer primitif** (RR=1,32 (1,01-1,71))(Khuri, Lee et al. 2006). L'étude de Chen et al. (2011), sur un plus faible nombre de patients (202 patients ayant des cancers des VADS de stades plus variés) ne montre pas de différence significative de survenue de second cancer primitif entre les patients ayant arrêté de fumer pendant le traitement par radiothérapie en comparaison à ceux ayant continué (p=0,19) (Chen, Chen et al. 2011).

4.3 Cancer de l'estomac

D'autres publications ont étudié le risque de second cancer primitif en fonction du statut fumeur pour d'autres localisations. L'étude de Kinoshita et al. (2000), a analysé le risque de second cancer primitif de 1 614 patients atteints de cancer de l'estomac sous chimiothérapie adjuvante après résection chirurgicale curative en fonction de leurs consommations de tabac et d'alcool (Kinoshita, Tsukuma et al. 2000). Le risque global de second cancer primitif n'est pas supérieur à celui de la population générale. Par contre, après ajustement (sur la consommation d'alcool, le genre, le stade, le type de chimiothérapie), le risque de second cancer primitif est supérieur pour les fumeurs en comparaison aux non-fumeurs (OR=1,82 (1,02-3,26)) tandis que le risque des ex-fumeurs ne l'est pas (OR=0,95 (0,42-2,13)). Plus précisément, le risque de seconds cancers primitifs fortement liés au tabac (œsophage, larynx, poumon, vessie) est triplé pour les fumeurs en comparaison aux non-fumeurs (OR=3,00 (1,24-7,28)) tandis que l'augmentation n'est pas significative pour les anciens fumeurs.

4.4 Cancer du sein

Concernant les patientes atteintes de cancer du sein, l'étude de **Ricceri et al. (2015)** a observé d'après les données de la cohorte européenne EPIC⁶ (10 045 patientes atteintes de cancer du sein suivies plus de 11 ans)

⁶European Prospective Investigation into Cancer

la survenue de 492 seconds cancers primitifs (dont 140 cancer invasif du sein).Après exclusion des cancers du sien controlatéraux, les femmes atteintes de cancer du sein présentent une augmentation du risque de 30 % par rapport au risque attendu avec en particulier une augmentation des cancers colorectaux, des lymphomes, des mélanomes, des cancers de l'endomètre et du rein(Ricceri, Fasanelli et al. 2015). Cette étude met en évidence le tabagisme au moment du diagnostic comme étant un facteur de risque indépendant de second cancer primitif pour ces femmes. **En comparaison aux patientes non fumeuses, les patientes fumeuses ont un risque de second cancer augmenté de 33 % (RR=1,33 (1,04-1,70)) tandis que les anciennes fumeuses n'ont pas d'augmentation de risque (RR=0,96 (1,04-1,70))**. Le recueil des consommations a eu lieu au moment du diagnostic et n'a pas été réitéré ce qui ne permet pas d'apporter d'élément a proprement parlé, dans le cas du cancer du sein, sur l'effet de la poursuite du tabagisme.

4.5 Interaction tabagisme/radiothérapie : lymphome hodgkinien, cancer du sein et du poumon

Certaines études décrivent une interaction entre la toxicité du tabagisme et celle de la radiothérapie sur l'augmentation du risque de cancer du poumon, en particulier après traitement de lymphomes hodgkiniens ou de cancers du sein. L'étude cas contrôle de Travis et al. (2002) montre que le risque de cancer du poumon est multiplié par 7 pour les patients traités par radiothérapie pour un lymphome hodgkinien (entre 1965 et 1994) lorsque la consommation de tabac est nulle ou inférieure à 1 paquet par jour tandis qu'il est multiplié par 20 pour les patients fumeurs (consommation supérieure à 1 paquet par jour) ayant reçu le même traitement (Travis, Gospodarowicz et al. 2002). L'étude cas contrôle de van Leeuwen et al., réalisée à partir de 30 patients traités pour un lymphome hodgkinien et ayant développé un cancer du poumon observe également un risque de cancer du poumon 6 fois plus important pour ceux qui fument 10 paquet-année après le diagnostic comparé à ceux fumant moins de 1 paquet-année ($p=0,03$) (van Leeuwen, Klokman et al. 1995). L'étude cas-contrôle de Gilbert et al. (2003) met également en évidence une interaction entre le tabagisme des patients et la radiothérapie pour multiplier le risque de cancer du poumon chez des patients traités pour un lymphome hodgkinien (Gilbert, Stovall et al. 2003). **Dans l'étude de Prochazka et al. (2005), le risque de cancer du poumon des femmes traitées par irradiation pour un cancer du sein est triplé pour le poumon ipsilatéral au sein traité par rapport à l'autre poumon lorsque celles-ci sont fumeuses (dose moyenne d'irradiation du poumon : 17.2 Gy, diagnostic entre 1978 et 2000) (Prochazka, Hall et al. 2005). Dans cette étude, le risque de cancer du poumon ipsilatéral n'est pas augmenté pour les femmes non fumeuses traitées par irradiation. De même, dans l'étude de Ford et al. (2003), en prenant comme référence le risque de cancer du poumon des patientes non fumeuses traitées pour un cancer du sein et n'ayant pas eu de radiothérapie, le risque de cancer du poumon n'est pas augmenté pour les femmes non fumeuses traitées par radiothérapie, il est multiplié par 6 pour les femmes fumeuses non traitées par radiothérapie et par 9 pour les femmes fumeuses traitées par radiothérapie(Ford, Sigurdson et al. 2003). Dans cette étude, les femmes ont eu un diagnostic de cancer du sein entre 1960 et 1997. Deux autres études cas témoin apportent des conclusions similaires aux deux précédentes sur le sur risque de cancer du poumon chez les femmes fumeuses traitées par radiothérapie pour un cancer du sein (Kaufman, Jacobson et al. 2008)(Neugut, Murray et al. 1994). Une étude a mis en évidence le risque de cancer de la vessie après traitement par irradiation d'un cancer de la prostate pour les fumeurs. Ce risque n'est pas significativement augmenté pour les patients non-fumeurs ayant reçu le même traitement. Ce risque existe pour les patients fumeurs non traités par irradiation (RR= 2,08 (1,09-3,97)) mais apparait plus important lorsqu'il s'agit de patients fumeurs traités par radiothérapie (RR=3,65 (1,45-9,16)) (Boorjian, Cowan et al. 2007). Dans l'étude de Tucker et al. (1997), qui a analysé le risque de seconds cancers primitifs de 611 patients atteints de cancer du poumon à petites cellules peu avancé et ayant survécu au moins 2 années, le risque de second cancer du poumon n'est pas différent dans le groupe des anciens fumeurs entre ceux qui ont reçu de la radiothérapie versus ceux qui n'en n'ont pas reçu ; par contre, parmi les fumeurs, le risque de cancer du poumon est plus important chez ceux qui ont reçu de la radiothérapie(OR=21 (13-32) que pour les autres (OR=5,9 (0,7-21)) (Tucker, Murray et al. 1997). De plus, dans cette étude, parmi ceux qui ont reçu des agents alkylants, les patients fumeurs ont un risque de cancer du poumon multiplié par deux par rapport à ceux ayant arrêté de fumer après le diagnostic (19 (9,1-35) contre 9,3 (3,4-20)).**

5. Tabagisme et aggravation des effets indésirables des traitements

Les experts du rapport du Surgeon General 2014 ont retenu 82 études traitant de l'association entre le tabagisme des patients atteints de cancer et la survenue d'évènement indésirables associés aux traitements de leur cancer. Parmi ces 82 études, 94 % (77/82) ont montré une association positive, dont 80 % (66/82) présentant des résultats significatifs. Parmi les 49 études apportant une précision sur le statut « fumeur actif » des patients, 88 % (43/49) montrent une association significative. Une grande majorité de ces résultats a été obtenue à partir de l'observation de cohortes de patients atteints de cancer du poumon ou des VADS. Trente trois études portent néanmoins sur des patients ayant été traités pour d'autres cancers : notamment 14 études sur le cancer du sein, 10 études sur des cancers gastrointestinaux, 2 études sur le cancer du corps ou du col de l'utérus, 2 études sur des hémopathies malignes et 3 études sur différents cancers. L'évaluation du tabagisme dans ces études a principalement été réalisée lors du traitement. Les données de la littérature concernent presque exclusivement les complications liées à la radiothérapie et à la chirurgie.

5.1 Tabagisme et complications radio-induites

Concernant plus particulièrement la radiothérapie, les données disponibles présentées dans le tableau ci-dessous regroupent les études prises en compte dans le rapport du Surgeon General 2014 à laquelle s'ajoutent une actualisation par 3 études publiées entre 2012 et 2014 (cf. tableau 9). Ces études soulignent l'existence d'une **association entre irradiation et survenue de complications lors de traitement de patients atteints de cancers des VADS (dysphonie, persistance de mucite, œdème et nécrose à long terme notamment)**(van der Voet, Keus et al. 1998)(Hocevar-Boltezar, Zargi et al. 2009)(Zevallos, Mallen et al. 2009)(Chen, Chen et al. 2011)(Al-Mamgani, van Rooij et al. 2014)(Rugg, Saunders et al. 1990), dans le cas d'une **irradiation pelvienne pour traitement de cancers urologiques, gastro-intestinaux ou gynécologiques (notamment problèmes intestinaux à long terme)**(Eifel, Jhingran et al. 2002)(Wedlake, Shaw et al. 2010)(Alsadius, Hedelin et al. 2011)(Kasuya, Ogawa et al. 2011) et **dans le cas du traitement de patientes atteintes de cancer du sein (toxicité cutanée et télangiectasie apparaissant après la chirurgie de reconstruction, cardiotoxicité)**(Lilla, Ambrosone et al. 2007)(Kraus-Tiefenbacher, Sfantizky et al. 2012)(Sharp, Johansson et al. 2013)(Hooning, Botma et al. 2007). Toutes ces études comparent les patients fumeurs aux patients non-fumeurs pendant le traitement de radiothérapie. Certaines précisent le statut tabagique au moment du diagnostic et celui pendant le traitement permettant de conclure sur l'impact du sevrage tabagique pendant la durée des traitements et/ou du suivi (Zevallos, Mallen et al. 2009)(Chen, Chen et al. 2011)(Al-Mamgani, van Rooij et al. 2014). En particulier, l'étude d'intervention au sevrage tabagique publiée par **Zellavos et al. (2009)**, montre que parmi les 87 patients traités par radiothérapie (tous fumeurs au diagnostic), **ceux ayant arrêté de fumer ont significativement moins d'ostéoradionécrose et d'hospitalisations pendant le traitement comparativement à ceux qui continuent de fumer**(Zevallos, Mallen et al. 2009).

Les données relatives à l'augmentation du risque de cancers radio induits par le tabagisme des patients sont décrites ci-avant (cf. partie « tabagisme et risque de second cancer primaire »).

Tableau 9 Synthèse des études observant une association entre le tabagisme des patients et les effets indésirables d'un traitement par radiothérapie

Études	Population	Statuts tabagiques renseignés	Résultats	Commentaires/ajustements
Rugg et al., 1990	41 patients atteints de cancer des VADS	Non-fumeur (incluant non-fumeurs, ex-fumeurs ayant arrêté plus de 3 ans avant le diagnostic, fumeurs ayant arrêté pendant la radiothérapie et après) (26 patients)/ fumeurs (fumeurs actifs pendant toute la durée et ceux ayant	Durée de mucite : P=0,014	Radiothérapie : 36 fractions administrées, dose totale de 50,4 Gy Etude prospective

		arrêté pendant le traitement et 4 semaines après mais ayant repris) (15 patients)		
Van der Voet et al., 1998	383 patients atteints de cancer du larynx (T1) traités par radiothérapie (279 patients avec le renseignement du statut tabagique)	Patients continuant à fumer <i>versus</i> (ceux ayant arrêté (avant et après traitement) et ceux n'ayant jamais fumé)	Complications laryngées (enrouement, nécrose, œdème modéré et sévère) : (p=0,0031)	1965-1995, suivi médian de 89 mois Résultat ajusté sur des indicateurs de taille tumorale et d'envahissement locorégional
Eiffel et al., 2002	3 489 patientes atteintes de cancer du col (stade I-II) traités par radiothérapie	non-fumeurs	Complications pelviennes tardives (> 3 mois) : - Anciens fumeurs /non-fumeurs : 1,40 (0,81-2,41) - Fumeurs actifs /non-fumeurs: <1 paquet/j. : 1,25 (0,88-1,79) >égal 1 paquet/j. : 2,43(1,95-3,04)	196-1994, suivi médian de 85 mois Association la plus forte avec les complications de l'intestin grêle
Lilla et al., 2007	416 patientes atteintes de cancer du sein traitées par radiothérapie après chirurgie conservatrice	(anciennes fumeuses + fumeuses)/non-fumeurs	Télangiectasies : 1,64 (1,00-2,71)	1998-2001, suivi médian 51 mois
Hooning et al., 2007	4 414 patientes traitées pour un cancer du sein 10 ans auparavant	Fumeuses pendant la durée du traitement /non fumeuses	Syndrome coronarien aigu : . Traitement 1970-1979 : 2,00 (1,42-2,83), p<0,001 . Traitement 1980-1986 : 2,63 (1,51-4,59), p=0,001 Insuffisance cardiaque congestive : . Traitement 1970-1979 : 1,39 (1,05-1,84), p=0,02 . Traitement 1980-1986 : 1,30 (0,75-2,25), p=0,35	Cohorte : Late Effects Breast Cancer Cohort (femmes traitées depuis 1 an d'un cancer du sein) Stade I-III Traitement entre 1970-1986 Résultats ajustés sur autres facteurs de risque de pathologies cardiaques
Hocevar-Boltezar et al., 2009	75 patients atteints de cancer du larynx (T1) traités par radiothérapie	Fumeurs /(non-fumeurs et ex-fumeurs ayant arrêtés le plus souvent au moment du diagnostic)	Qualité de la voie(dysphonie à aphonie) : (p=0,028)	Inclusion des patients après traitement de radiothérapie et ne présentant plus de signe de la maladie
Zevallos et al., 2009	87 patients atteints de cancers VADS traités par radiothérapie	Fumeurs actifs/abstinents	Osteoradionécrose : 1,32 (1,09-1,6) Nécessité d'hospitalisation pendant le traitement : 1,46 (1,05-2,02)	Patients faisant partie d'un essai d'intervention de sevrage tabagique (tous fumeurs au recrutement) Les patients fumeurs et ceux ayant arrêté ont des caractéristiques cliniques et démographiques comparables
Wedlake et al., 2010	193 patients atteints de cancers gynécologiques et gastro intestinaux et urologiques traités par irradiation pelvienne	Actifs/non-fumeurs	Symptômes gastrointestinaux à 1 an : Perte de 4,3 points du score IBDQ-B entre avant et 1 an après le traitement chez les patients continuant à fumer	2004-2006 Mesure avec le questionnaire IBDQ-B (modified Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) 60 Gy
Alsadius et al., 2011	836 patients atteints de cancer de la prostate traités par radiothérapie	Actifs/non-fumeurs	Symptômes gastro intestinaux : - crampes abdominales et flatulences : 3,5 (1,5-8,1) - Urgence fécale au moins une fois par semaine: 1,6(1,2-2,2) - Diarrhée : 1,6 (1,0-2,5)	Traitement : 1993-2006, suivi médian de 6 ans Questionnaire en 2008

				<ul style="list-style-type: none"> - Sensation de vidange rectale incomplète : 2,1 (1,3-3,3) - Incontinence (au moins une fois dans les 6 derniers mois) : 4,7 (2,3-9,7)
Chen et al., 2011	202 patients atteints de cancers VADS	Appariement d'un patient continuant à fumer avec un patient ayant arrêté avant l'irradiation (appariement sur âge, localisation du cancer, historique tabagique (PA), sexe)	Effets secondaires de grade 3 et plus : <ul style="list-style-type: none"> - Aigue : NS : 0,92 (p=0,74) - tardive : 1,58 (p=0,01) 	1998-2008, suivi médian de 49 mois Les effets les plus fréquents répertoriés dans cette étude : induration sévère, fibrose des tissus sous cutanés, œdème laryngé, rétrécissement œsophagique
Kasuya et al., 2011	228 patients atteints de cancer de l'endomètre ou du col de l'utérus	Fumeurs/non-fumeurs	Entérocolite sévère : 3,62 (1,32-10,0)	1984-2004, médiane de suivi de 81,7 mois Traitement : hystérectomie radicale et radiothérapie par faisceau externe (50-50,4 Gy) La curiethérapie a été administré à 9 patientes et 35 ont reçu de la chimiothérapie
Kraus-Tiefenbacher et al., 2012	211 patientes atteintes de cancer du sein	Fumeuses pendant le traitement/ non fumeuses pendant le traitement	Toxicité cutanée : P=0,034	2006-2010 Traitement : radiothérapie (3D-CRT (3 dimensional conformal radiotherapy), 50 Gy) après chirurgie de reconstruction
Sharp et al. 2013	390 patientes atteintes de cancer du sein et recevant un traitement adjuvant de radiothérapie	Fumeuses /non fumeuses au moment du traitement	Réaction sévère aigue cutanée : 2,5 (1,1-5,7), p=0,027	Echelle RTOG/EORTC Statut tabagique objectivé par un test de CO2 Ajustement par l'âge, l'IMC, le type de chirurgie, la dose d'irradiation, chimiothérapie, thérapie endocrine
Al-Mamgami et al., 2014	549 patients atteints de cancer des VADS	Ceux qui continuent de fumer après radiothérapie/ceux qui ont arrêté	Indice d'handicap vocal: 6 vs. 16 points d'amélioration à 24 mois (p<0,001)	1985-2011

5.2 Tabagisme et complications per et postopératoire

La grande majorité des patients atteints de cancer bénéficie d'une intervention chirurgicale. Il s'agit du premier traitement reçu pour près de 95 % des patients atteints de cancer du côlon et plus de 80 % des patientes atteintes de cancer du sein⁷.

La majorité des études analysant la corrélation entre tabagisme et survenue de complications péri et postchirurgicales chez des patients atteints de cancers ont été réalisées à partir de cohortes de patients atteints de cancers du poumon, des VADS ou du sein.

■ Tabagisme et chirurgie pulmonaire

Pour les patients atteints de cancer du poumon, plusieurs études montrent une augmentation significative des complications postchirurgicales pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs(Harpole, DeCamp et al. 1999)(Myrdal, Gustafsson et al. 2001)(Vaporciyan, Merriman et al. 2002)(Garces, Yang et al. 2004)(Baser, Shannon et al. 2006)(Song, Lee et al. 2006)(Yildizeli, Fadel et al. 2007)(Kirschbaum, Kyriss et al. 2008)(Shimizu, Nakata et al. 2008)(Wright, Gaissert et al. 2008)(Cheung, Hamilton et al. 2009)(Takamochi, Oh et al. 2011)(Endoh, Yamamoto et al. 2013). En particulier, l'étude de Gajdos et al. (2012), réalisée à partir des données relatives aux interventions chirurgicales d'anciens combattants américains (Veteran Affairs Surgical

⁷ « Du diagnostic au premier traitement : délais de prise en charge des cancers enregistrés par les registres spécialisés du réseau Francim 1999-2008 », Collection État des lieux & des connaissances, ouvrage édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2012

Improvement Program), montre que parmi les 4 490 patients atteints de cancer ayant eu une chirurgie thoracique, les patients fumeurs avaient significativement plus de **complications pulmonaires** (broncho-pneumopathie, problème de sevrage de la ventilation, ré intubation) (OR=1,62 (1,25-2,11) et une **mortalité plus élevée à 1 an**(OR=1,50 (1,17-1,92) comparativement aux non-fumeurs (Gajdos, Hawn et al. 2012). En comparaison aux anciens fumeurs, les fumeurs avaient une **durée d'hospitalisation plus importante** (p<0,001).Le statut tabagique des patients dans ces études y est renseigné sans précision d'un éventuel arrêt en prévision de l'intervention.

Quelques études seulement permettent d'appréhender l'impact d'un arrêt tabagique dans la fenêtre de temps séparant le diagnostic de cancer de la chirurgie :

- L'étude de Nakagawa et al. (2001) conclut, à partir de l'observation de 288 patients ayant bénéficié d'une résection pulmonaire, qu'un **délai minimum de 4 semaines** d'arrêt tabagique est nécessaire pour observer une réduction du risque de **complications pulmonaires**(Nakagawa, Tanaka et al. 2001). Dans cette étude, était regroupé l'ensemble des patients ayant arrêté au moins 4 semaines avant l'intervention, ne permettant pas de conclure sur l'efficacité propre de la limite des 4 semaines de sevrage.
- L'étude de Vaporciyan et al. (2002), qui repose sur l'observation de 261 patients ayant subi une pneumonectomie, montre que les patients fumant **dans le mois précédent** l'opération ont le risque le plus élevé de **complications pulmonaires** (bronchopneumopathie et syndrome de détresse respiratoire aigüe) (Vaporciyan, Merriman et al. 2002).
- L'étude de Sardari et al. (2005), réalisée à partir de 311 patients ayant subi une résection chirurgicale pour un cancer du poumon non à petites cellules, montre une meilleure survie postchirurgie pour chacun les 3 groupes suivant :arrêt avant le diagnostic, arrêt entre le diagnostic et la chirurgie, non-fumeurs comparés aux fumeurs (Sardari Nia, Weyler et al. 2005).
- L'étude de Barrera et al. (2005), à partir de l'observation de 300 patients ayant subi une résection pulmonaire, n'a pas observé de différence en termes de survenue de complications pulmonaires chez les patients fumeurs actifs par rapport à ceux ayant arrêté **2 mois** avant l'opération ou même dans un délai de plus de deux mois avant l'opération (Barrera, Shi et al. 2005). Seul le sous-groupe des fumeurs ayant la consommation la plus forte de tabac (>60 paquet-année) présentait un risque de complication pulmonaire et de broncho-pneumopathie augmenté. Les auteurs concluent que le sevrage peut être recommandé avant l'intervention sans danger pour le patient mais ne met pas en évidence de réduction du risque de complications pulmonaires.
- L'étude de **Mason et al. (2009)** est une étude rétrospective de 7 990 cas de cancers du poumon non à petites cellules opérés entre 1999 et 2007 (73 % de pneumonectomie). Parmi les patients rapportant une histoire tabagique, 23 % avait continué à fumer (1 595 patients), 6 % avait arrêté entre 2 semaines et 1 mois avant l'intervention (404 patients), 12 % avait arrêté entre 1 et 12 mois (940 patients) et 58 % plus de 12 mois avant la chirurgie (4 026 patients). Le risque de complications pulmonaires (5,7 % en moyenne : intubation prolongée, besoin d'une ré-intubation, atélectasie nécessitant une bronchoscopie, trachéotomie, broncho-pneumopathie, syndrome de détresse respiratoire aigüe) était significativement supérieur pour les fumeurs en comparaison aux non-fumeurs (OR=1,8 (1,05-3,1), p=0,03) (Mason, Subramanian et al. 2009). **Dans cette étude, le risque de complications pulmonaires pour les fumeurs ayant arrêté au moins 2 semaines avant la chirurgie n'était pas significativement différent de celui des non-fumeurs** : OR=1,62 (p=0,14) si arrêt entre 2 semaines-1 mois ; OR=1,51 (p=0,20) si arrêt entre 1-12 mois et OR=1,29 (p=0,3) si arrêt antérieur à 12 mois avant la chirurgie. De même dans cette étude, la mortalité hospitalière (1,4 % en moyenne) était plus importante dans le groupe des fumeurs que des non-fumeurs et les patients ayant arrêté de fumer au moins 2 semaines avant la chirurgie ne présentaient pas d'augmentation significative de mortalité hospitalière par rapport aux non-fumeurs. Les résultats ont été ajustés sur les facteurs cliniques confondants.
- L'étude de Balduyck et al. (2011) montre que les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules qui fument entre le diagnostic et l'intervention chirurgicale ont une altération de leur état général qui persiste plus longtemps après l'intervention chirurgicale (à 12 mois) et ce, en termes de fonctionnement physique, social, **de dyspnée et de douleur thoracique** (questionnaires : QLQ-C30 et QLQ-L13 de l'EORTC) (Balduyck, Sardari Nia et al. 2011).

La revue systématique publiée par Schmidt-Hansen et al. (2013) sur cette question du délai et du bénéfice du sevrage tabagique en amont d'une résection pulmonaire, conclut que les études disponibles sont uniquement des études observationnelles qui ont été menées sur de petits échantillons de patients avec des délais observés de sevrage différents rendant difficile les comparaisons. L'étude de Mason et al. (2009) apparaît être plus robuste que les autres de par le nombre important de patients étudiés et l'ajustement des résultats permettant ainsi de s'affranchir des variations cliniques existantes entre les groupes de fumeurs (Schmidt-Hansen, Page et al. 2013).

La revue de la littérature de Rivera et al. (2015) pose également la question du délai de sevrage tabagique avant chirurgie pour cancer du poumon et conclut à recommander un sevrage tabagique préopératoire de 6 à 8 semaines, sinon le plus tôt possible (Rivera, Rivera et al. 2015). A noter que la question de la durée minimale du sevrage préopératoire a été posée puisque l'arrêt peut s'accompagner transitoirement d'une majoration de la bronchorrhée pouvant favoriser un encombrement bronchique postopératoire. Cette notion est bien discutée aujourd'hui. Il ressort de la méta-analyse de Myers et al. (2011) le caractère peu important de ce problème qui ne doit pas faire renoncer à un sevrage d'une 1 à 3 semaines avant la chirurgie (Myers, Hajek et al. 2011).

■ Tabagisme et chirurgie des VADS

La revue de la littérature publiée par Lassig et al. (2012), sur l'association du tabagisme avec la survenue de complications postchirurgicales (complications générales et problèmes de cicatrisation du site opératoire) chez les patients opérés d'un cancer des VADS, a retenu 36 études (14 de résection chirurgicale et 22 de reconstruction)(Lassig, Yueh et al. 2012). La plupart sont des études cas témoins sur de petits effectifs de patients. Quarante-sept pourcent d'entre elles observent une association entre le tabagisme des patients et les complications chirurgicales. Selon les auteurs, l'impact négatif du tabagisme est suggéré mais les méthodologies des études sont faibles. Il manque d'études prospectives reposant sur des effectifs importants pour l'affirmer. Parmi les études retenues dans cette revue, seule trois ont analysées le tabagisme des patients comme critère principal et parmi ces trois études, seule celle de Kuri et al. (2005) permettait une analyse en fonction du délai de sevrage en amont de la chirurgie.

L'étude de Kuri et al. (2005) est une étude rétrospective de 188 patients traités pour un cancer des VADS (tête/cou et œsophage) par une résection chirurgicale (avec « free flap reconstruction ») (Kuri, Nakagawa et al. 2005). En comparaison aux fumeurs actifs, les patients ayant arrêtés **au moins 3 semaines avant l'opération** ont une réduction du risque de **complications liées à la cicatrisation** (cf. tableau 10). Les résultats de cette étude ont été ajustés selon le genre, l'âge, l'« *American Society of Anesthesiologists physical status* », la durée de la chirurgie, antécédent personnel de diabète de type II, traitement de chimiothérapie, de radiothérapie, type de flap.

Tableau 10 Risque de complications liées à la cicatrisation en fonction du délai de sevrage avant l'intervention chirurgicale pour des patients atteints de cancer des VADS, résultats de l'étude de Kuri et al. (2006)

Statut tabagique	OR	IC 95 %
Fumeurs actifs	Réf	
Sevrage 8-21 j. avant opération	0.31	0.08-1.24
Sevrage 22-24 j. avant opération	0.17	0.04-0.75
Sevrage +43 j. avant opération	0.17	0.05-0.60
Non-fumeurs	0.11	0.03-0.51

■ Tabagisme et chirurgie digestive

L'étude de Gajdos et al. (2012), réalisée à partir des données relatives aux interventions chirurgicales d'anciens combattants américains 'Veteran Affairs Surgical Improvement Program', montre que parmi les 12 432 patients atteints de cancers gastro intestinaux, les patients fumeurs et anciens fumeurs avaient significativement plus de risque d'infection du site opératoire, de complications pulmonaires, de nécessité de ré intervention, et une mortalité à 30 jours et à 1 an plus élevée comparativement aux non-fumeurs (Gajdos, Hawn et al. 2012). En

comparaison aux anciens fumeurs, les fumeurs avaient une durée d'hospitalisation plus importante, un risque de complications pulmonaires plus important et une mortalité à 1 an plus élevée.

L'étude de Jung et al. publiée en 2014 et reposant sur 1 335 patients ayant subi une gastrectomie radicale en 2009, a montré un risque de complications plus important pour les patients fumeurs en comparaison aux non-fumeurs ($p < 0,001$), en particulier concernant les problèmes de cicatrisation, des complications pulmonaires et de fistules. Les fumeurs ont également plus de complications sévères. Après ajustement sur d'autres facteurs de risques, en comparaison avec les patients non-fumeurs, ceux ayant arrêté de fumer moins de 2 semaines avant l'intervention conservent un risque supérieur de complications (problèmes de cicatrisation incluant infections, complications pulmonaires, et fistules) (3,35 (1,92-5,83)). Par contre, les patients ayant arrêté 2-4 semaines avant, 4-8 semaines avant ou au moins 8 semaines avant l'intervention n'ont pas de différence significative de risque avec les non-fumeurs (respectivement 0,99 (0,22-4,38), 2,18 (1,00-4,76) et 1,32 (0,70-2,48))(Jung, Cho et al. 2014). Ces résultats, ajustés sur plusieurs facteurs (le sexe, l'âge, l'existence de comorbidités, score de l'American society of anesthesiologist et FEV1/FVC) montrent l'intérêt d'un arrêt supérieur à deux semaines avant l'intervention de gastrectomie radicale chez les patients atteints de cancer de l'estomac.

■ Tabagisme et chirurgie mammaire

Plusieurs études ont été publiées analysant l'impact du tabagisme sur les risques liés à la cicatrisation et en particulier au risque d'infection du site opératoire chez les patientes opérées pour un cancer du sein. Ces études ne présentent pas de résultat en fonction du délai de sevrage tabagique préopératoire. Certaines de ces études ont été décrites ci-dessous :

- L'étude de Sorensen et al. (2002) est une cohorte prospective de 425 femmes atteintes d'un cancer du sein (CIS (3,5 %), canalaire infiltrant (77 %), lobulaire infiltrant (10 %), carcinome mucineux (2,8 %)) et opérées par mastectomie (75 %) ou tumorectomie (25 %) (Sorensen, Horby et al. 2002). Les risques **d'infection du site opératoire et de nécrose** étaient plus élevés chez les femmes fumeuses quel que soit le type de chirurgie :
 - Infection du site opératoire: si fumeurs légers (1-14 grammes/jour), OR=2,95 (1,07-8,16) et si fumeurs lourds (>14 grammes/jour), OR=3,08 (1,11-8,84) ;
 - Nécrose: fumeurs légers (1-14 grammes/jour), OR=3,98 (1,52-10,43) et fumeurs lourds (>14 grammes/jour), OR=4,28 (1,81-10,13).
- L'étude de McCarthy et al. (2008) a analysé le risque de complications après reconstruction du sein (expander/implant) chez 1 170 femmes. Le tabagisme des patientes est associé à une augmentation de 2,2 fois le risque **de complications ($p < 0,001$) et à une augmentation de 5 fois le risque d'échec de la reconstruction ($p < 0,001$)** (McCarthy, Mehrara et al. 2008).
- L'étude d'Angarita et al. (2011) est une étude reposant sur l'analyse de 199 patientes ayant eu une chirurgie du sein pour cancer entre 2005 et 2007. Parmi elles, 19,1 % ont développé une **infection du site opératoire**. Les femmes ayant eu une chirurgie conservatrice du sein et les femmes non fumeuses avaient moins de risque de développer une infection (Angarita, Acuna et al. 2011).
- L'étude de De Blacam et al. (2012) est une étude rétrospective de 26 988 femmes traitées pour un cancer du sein par mastectomie (39 %) ou tumorectomie (61 %). Les complications liées à la **cicatrisation de la plaie étaient associées au tabagisme actif des patientes, qu'elles aient subi une mastectomie (OR=1,63 (1,23-2,17) ou une tumorectomie (OR=1,87 (1,38-2,55))** (de Blacam, Ogunleye et al. 2012).

Une méta-analyse, basée uniquement sur les études cas-témoins, a été publiée par Xue et al. (2012) avec pour but l'identification des facteurs de risque associés au risque d'infection du site opératoire après chirurgie du sein. L'augmentation de risque associée à la consommation de tabac n'était pas significative (5 des 8 études apportaient des données sur le facteur consommation de tabac): OR=1.17 (0.90-1.51) (Xue, Qian et al. 2012).

L'étude de Davis et al. (2013), reposant sur les données de l'American College of Surgeons' National Quality Improvement Program des patientes ayant subi une mastectomie sans reconstruction entre 2005 et 2009 (38 739 patientes), met en évidence une association significative entre le tabagisme actif des patientes (dans

l'année précédant l'admission pour chirurgie) et la survenue d'infection du site opératoire : 1.73 (1,46-2,03) (Davis, Peric et al. 2013).

Ces études mettent en évidence un lien entre tabagisme des patientes et augmentation des risques de complications liés à la cicatrisation (infection, nécrose). Sans données relatives au délai de sevrage en amont de la chirurgie, ces études ne permettent néanmoins pas de conclure spécifiquement sur l'impact du sevrage préopératoire sur la réduction de ce risque.

■ Conclusion

D'une façon générale, le tabagisme est reconnu comme étant un facteur de risque important de complications per et postopératoires systémiques (respiratoires, cardiovasculaires et infectieuses) et de complications du site opératoire (infection, retard de cicatrisation et de consolidation osseuse par exemple).

Les études présentées ci-dessus confirment l'association du tabagisme actif avec une augmentation des complications per et postopératoires pour les patients atteints de cancer, notamment des complications liées à la cicatrisation incluant les risques d'infection du site opératoire et de nécrose (patients opérés pour cancer du sein ou VADS) et des complications respiratoires (patients opérés pour cancer du poumon ou cancers digestifs). Peu d'études apportent des précisions quant au délai de sevrage nécessaire avant chirurgie. Les bénéfices du sevrage en termes de réduction des complications pulmonaires et cicatricielles apparaissent liés à la durée du sevrage avant l'intervention. Néanmoins, trois études suggèrent le bénéfice d'un sevrage tabagique inférieur à 6 semaines : l'étude de **Mason et al.** pour les patients atteints de cancer du poumon (2 semaines avant la chirurgie), l'étude de **Kuri et al.** pour les patients atteints de cancer des VADS (22-24 jours avant l'opération) et l'étude de **Jung et al.** pour les patients atteints de cancer de l'estomac avec gastrectomie radicale (2-4 semaines avant l'intervention). Ces études vont dans le sens de méta analyses non spécifiques aux patients atteints de cancer mais qui montrent également l'intérêt d'un sevrage tabagique court : la méta analyse de Wong et al. (2012) (risque de complications liées à la cicatrisation), la méta analyse de Sorensen et al. (2012) (risque infectieux du site opératoire) (Wong, Lam et al. 2012)(Sorensen 2012).

Ainsi, dans le cadre du traitement des cancers, il semble important de rappeler la recommandation de la HAS de « proposer un arrêt du tabac, ou une diminution de la consommation de tabac avec des substituts nicotiniques, au moins 6 semaines avant une intervention », ou à défaut le plus tôt possible. Un délai plus court de sevrage peut également être bénéfique pour le patient en termes de réduction de certaines complications postopératoires.

6. Tabagisme et dégradation de la qualité de vie

L'impact du tabagisme sur la qualité de vie des patients atteints de cancer n'a pas été traité dans le rapport du Surgeon General (2014). Une recherche bibliographique spécifique a permis d'identifier les études présentées ci-dessous, qui évaluent l'association de la consommation tabagique avec la qualité de vie des patients atteints de cancers (cf. tableau 9). Les données disponibles concernent principalement les patients atteints de cancer du poumon, des VADS et plus marginalement des cancers moins liés au tabac (sein, colorectal, endomètre).

6.1 Mesures de la qualité de vie

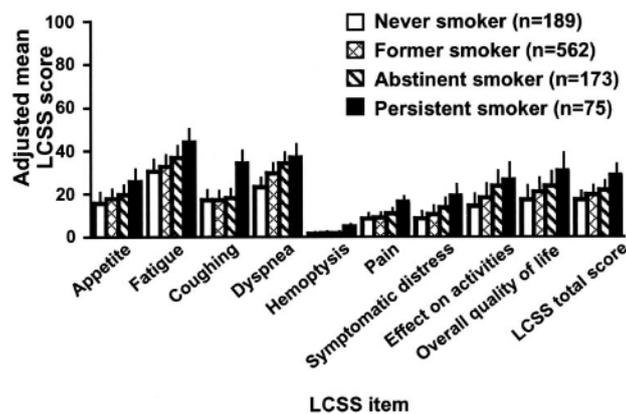
Les résultats en termes de qualité de vie ont été obtenus avec différents outils de mesure qui ne permettent pas toujours les comparaisons entre études. L'évaluation de la qualité de vie prend en compte les domaines physique (autonomie et fonctionnement physique), psychologique (anxiété, dépression, émotion), relationnel (familial, social, professionnel), symptomatique (répercussion de la maladie et de son traitement) et des aspects plus particuliers tels que la sexualité ou l'image de soi. Les outils psychométriques, constitués d'échelles ou de questionnaires remplis par le patient ou l'individu, permettent une mesure standardisée. Ils sont utilisés pour une aide à la prise de décision au niveau collectif. Les questionnaires sont composés de plusieurs items regroupés en une ou plusieurs échelles correspondant aux aspects de la qualité de vie explorés par le questionnaire. Parmi les questionnaires génériques, utilisés pour des sujets malades ou non malades, le questionnaire SF-36 est un des plus employés avec 36 items regroupés en 8 échelles : activité physique, limitation/état physique, douleur physique, santé perçue, vitalité, vie/rerelations, santé psychologique,

limitation/état psychologique. Parmi les questionnaires spécifiques à la cancérologie et validés, le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) est accompagné de nombreux modules particuliers qui correspondent pour la plupart à une localisation cancéreuse (Mercier M. 2005). Quinze échelles ou dimensions y sont explorées: physique, sociale, cognitive, fonctionnement personnel et psychologique, état général, fatigue, nausées vomissements, douleurs, dyspnées, insomnies, perte d'appétit, constipation- diarrhées, problèmes financiers. Pour les patients atteints de cancer du poumon, le questionnaire QLQ-L13 de l'EORTC ou l'échelle LCSS (Lung cancer symptom scale) sont notamment utilisés.

6.2 Cancer du poumon et qualité de vie

La majorité des études ont été conduites à partir de cohortes de patients atteints de cancer du poumon. L'étude de Garces et al. (2004) a observé, à partir de 1 028 patients atteints de cancer du poumon (dont 92 % de non à petites cellules) de stades I à IV, que les patients ayant continué à fumer après le diagnostic présentaient une qualité de vie plus altérée en comparaison aux non-fumeurs ($p < 0,001$) en particulier pour l'appétit, la fatigue, la toux, dyspnée, l'impact sur les activités courantes de la vie, la détresse symptomatique et la qualité de vie globale (échelle : LCSS) (Garces, Yang et al. 2004). Les scores LCSS des patients abstinents entre le diagnostic et le moment du suivi sont intermédiaires entre les non-fumeurs et les patients continuant à fumer après le diagnostic (cf. figure 1).

Figure 1 Scores de qualité de vie (évalués selon l'échelle LCSS) présentés en fonction du statut tabagique des patients, résultats de la publication de Garces et al. (2004)



L'étude prospective de Chen et al. (2012) menée sur une cohorte de 223 patients atteints de cancer du poumon à petites cellules (**stades précoces et avancés**) montre le bénéfice d'un arrêt de la consommation de tabac dans l'année du diagnostic (Chen, Qi et al. 2012). En effet, parmi les fumeurs de cette étude, les anciens fumeurs (arrêt > 1 an avant diagnostic) présentent les meilleurs profils de qualité de vie globale tandis que ceux ayant continué à fumer ou s'étant arrêté tardivement (arrêt > 1 an après diagnostic) présentent les plus mauvais. De plus, **les patients ayant arrêté de fumer dans l'année de leur diagnostic ont une tendance à l'amélioration pour la qualité de vie globale et pour une moins forte réduction d'appétit que les patients fumeurs ou ceux s'étant arrêté plus tardivement** (échelles : LCSS et LASA).

Concernant les patients atteints de cancer du poumon de **stade précoce**, une revue systématique a été publiée par Poghosyan et al. (2013) prenant en compte 337 études analysant la qualité de vie des patients après chirurgie pour cancer du poumon non à petites cellules (stades I-III). En comparaison à leur statut avant chirurgie, les patients opérés ont une dégradation de leur état général à 6 mois et à 2 ans souffrant en particulier de fatigue chronique, dyspnée, douleur, toux. Le fait de continuer à fumer apparaît dans cette revue comme un facteur associé aux plus faibles scores de qualité de vie (Poghosyan, Sheldon et al. 2013). L'étude de Balduyck et al. (2011), montre que **les patients qui fument entre le diagnostic et l'intervention chirurgicale présentent une persistance à 12 mois suivant l'intervention chirurgicale de la dégradation de qualité de vie (fonctionnement physique, social, dyspnée et douleur thoracique)** (questionnaires : QLQ-C30 et QLQ-L13 de l'EORTC) (Balduyck, Sardari Nia et al. 2011). **Les patients ayant arrêté après le diagnostic ont une dégradation**

de leur qualité de vie en termes de fonctionnement physique (à 6 mois) et de dyspnée (à 3 mois) qui ne persiste pas à 12 mois.

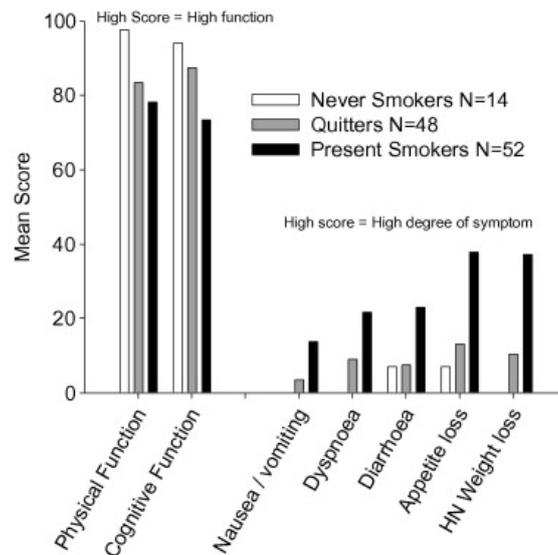
D'autres études sur le cancer du poumon apportent également des informations quant à l'effet du tabagisme sur le statut de performance de Karnofsky (« **performance status** ») des patients. Il s'agit d'un indicateur de l'OMS, très utilisé en particulier en cancérologie, pour juger de l'état d'autonomie d'une personne. Le « performance status » est non seulement une composante de la qualité de vie des patients atteints de cancer mais également considéré dans plusieurs études comme un facteur pronostique pour différents cancers (Sorensen, Klee et al. 1993). L'étude de Baser et al.(2006), repose sur l'observation de 206 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules adressés pour évaluation de la possibilité d'intervention chirurgicale. Parmi les 93 patients fumeurs, 46 ont arrêté de fumer après le diagnostic. En comparaison aux patients continuant à fumer, **ceux ayant arrêté après le diagnostic maintiennent un meilleur score de « performance status » à 6 mois (OR=7,09 (1,99-25,3), p=0,002) et à 12 mois (OR= 6,99 (1,76-27,7), p=0,006)** après ajustement sur le stade de la maladie, les données démographiques des patients, les modalités de traitement et les co-morbidités (Baser, Shannon et al. 2006). Cette étude a analysé les données de 206 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules de **stades I à IV**. Les hypothèses retrouvées dans la littérature pour expliquer la dégradation du « performance status » par le tabagisme des patients, dans le cadre d'un cancer du poumon, sont : l'inflammation induite, la diminution des fonctions respiratoires, la réduction de la clairance mucociliaire, l'hypoxie tissulaire induite ainsi que l'exacerbation d'une bronchite chronique obstructive (Florou, Gkiozos et al. 2014).

Deux revues de la littérature récentes concluent à l'intérêt de l'arrêt tabagique après diagnostic de cancer du poumon pour améliorer la qualité de vie des patients et recommandent de s'intéresser, dans le cadre de la prise en charge, aux besoins spécifiques de cette population pour accompagner et faciliter cet arrêt (Rowland, Eiser et al. 2012)(McDonnell, Bullock et al. 2014).

6.3 Cancer des VADS et qualité de vie

Concernant les études sur l'impact du tabagisme des patients atteints de cancer des VADS en termes de qualité de vie, l'étude de Morse et al. (2010) observe une association entre le tabagisme des patients atteints de cancer des VADS et l'existence d'un **état dépressif** (Morse, Psoter et al. 2010). Dans cette étude, les patients qui étaient fumeurs l'année de leur diagnostic faisaient deux fois plus de dépression à la suite du diagnostic que les patients anciens fumeurs ou que ceux n'ayant jamais fumé (2,30 (1,26-4,21)). Les résultats étaient ajustés selon l'âge, le fait de travailler en dehors du domicile, le tissu social, le sexe, la consommation d'alcool. Deux études menées par Duffy et al. (2002 et 2007) ont montré une association entre le tabagisme des patients en cours de traitement d'un cancer VADS et une moindre qualité de vie (en particulier : **fonctionnement physique, santé générale, vitalité, fonctionnement social, santé émotionnelle** du questionnaire SF 36V de qualité de vie)(Duffy, Terrell et al. 2002)(Duffy, Ronis et al. 2007). Dans ces deux études, près de 50 % des patients atteints de cancers des VADS présentaient des symptômes dépressifs pendant la durée de leurs traitements. La présence de ces symptômes était associée à une moins bonne qualité de vie soulignant ainsi **la nécessité d'évaluer chez les patients atteints de cancer VADS leurs besoins en traitement de la dépendance tabagique et de symptômes dépressifs pour améliorer leur qualité de vie**. Les données de ces trois études ne permettent néanmoins pas de comparer la qualité de vie des patients continuant à fumer à celle de patients ayant arrêté après le diagnostic. Deux études permettent d'apporter plus de réponses à cette question : celle de Gritz et al. (1999) et celle de Jensen et al. (2007) menées respectivement sur 105 et 114 patients atteints de cancer des VADS (Gritz, Schacherer et al. 1999)(Jensen, Jensen et al. 2007). L'étude prospective de Gritz et al. (1999), à partir de 105 patients atteints de cancers des VADS de **stades I-IV**, montre que **les patients qui ont continué à fumer après le diagnostic présentent une plus mauvaise qualité de vie à 12 mois** avec des scores globaux de CARE-SF (incluant une échelle de mesure d'interaction physique, psychosociale, maritale, sexuelle) et d'échelle de fonction physique plus importants que les abstinents, sans que cette différence soit significative (p=0,07) dans les deux cas (Gritz, Schacherer et al. 1999). Selon les résultats de l'étude de Jensen et al. (2007), les patients continuant à fumer pendant les traitements présentent des scores de qualité de vie plus défavorables que les autres (non-fumeurs et abstinents), avec une différence significative avec les non-fumeurs (p<0,05) pour 20 échelles testées sur 33, en particulier sur les scores de **fonction physique, cognitive, de nausée, de dyspnée, de diarrhée, de perte d'appétit et de perte de poids**(Jensen, Jensen et al. 2007). Les patients abstinents ont des scores de valeurs intermédiaires entre celles des non-fumeurs et des fumeurs suggérant un effet dose (cf. figure ci-dessous).

Figure 2 Scores de qualité de vie et de symptômes présentés en fonction du statut tabagique des patients dans l'étude de Jensen et al. (2007)



Seuls les items pour lesquels la différence entre les groupes est statistiquement significative sont présentés $p < 0.005$, Kruskal–Wallis test.

6.4 Autres localisations et qualité de vie

L'étude de Jang et al. (2011) s'appuie sur les données d'une cohorte de femmes (Iowa Women's Health Study) dont 1 920 ont eu un diagnostic de cancer (sein, colorectal, endomètre) entre 1986 et 2004. Leur statut tabagique a été renseigné en 1986 puis en 2004 et le questionnaire de qualité de vie en 2004. En comparaison aux femmes non fumeuses (ne fumant ni en 1986, ni en 2004), les femmes ayant maintenu une consommation de tabac entre 1986 et 2004 (fumeuse en 1986 et 2004) avaient une qualité de vie altérée en termes de fonctionnement physique, santé mentale, émotionnelle (échelle SF-36) (Jang, Prizment et al. 2011).

Figure 3 Scores SF-36, ajustés sur l'âge, présentés selon le statut tabagique dans l'étude de Jang et al. (2011)

* $p < 0,05$ (comparaison avec les non-fumeurs (« non-smokers »))

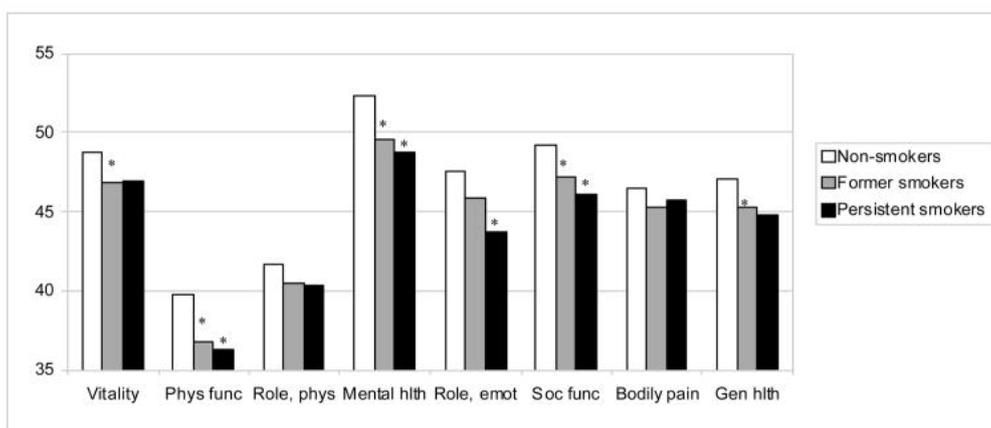


Tableau 11 Études comparant la qualité de vie des patients atteints de cancer en fonction de leur statut tabagique

Référence	Type d'étude	Type de cancer	Recueil du statut tabagique	Critère de jugement	Résultat principal
Gritz et al., 1999	Etude prospective (105 patients)	VADS (cavité orale, pharynx, larynx) Stade I-IV Délivrance d'un conseil d'arrêt en amont de la chirurgie ou radiothérapie	Patients fumeurs au moment du diagnostic (ou dans les 12 mois précédent) avec un nouveau recueil de la consommation à 1 et 12 mois après la délivrance du conseil d'arrêt	Score CARE-SF incluant une échelle de mesure d'interaction physique, psychosociale, maritale, sexuelle	Les patients fumeurs présentent des scores globaux de CARE-SF plus importants que les abstinents sans que cette différence soit significative (p=0,07)
Duffy et al., 2002	Etude transversale (81 patients)	VADS (cavité orale, hypopharynx, larynx, oropharynx) Stade I-IV	Questionnaire de recueil de la consommation de tabac à l'occasion d'une consultation chez l'ORL	SF-36V HNQoL	Fumer est associé négativement à 5 scores de l'échelle SF 36 (fumeur vs non-fumeur): fonctionnement physique, santé générale, vitalité, fonctionnement social, santé émotionnelle Présenter des symptômes dépressifs, retrouvés chez près de 50 % des patients, est également associé à une moins bonne qualité de vie (scores plus défavorables pour les 8 scores de l'échelle SF-36 et 4 scores de l'échelle HNQoL) De façon étonnante la consommation d'alcool n'est pas associée à une plus mauvaise qualité de vie.
Garces et al., 2004	Etude prospective (1 028 patients)	Poumon (92 % CPNPC et 18 % CPPC) Stade I-IV	Consommation de tabac recueillie au moment du diagnostic puis par questionnaire 6 mois, 1 an, 2 ans ou 3 ans après.	LCSS	Les patients ayant continué à fumer après le diagnostic ont des scores de LCSS significativement broncho-pneumopathie t plus importants que les patients non-fumeurs (p<0,001), c'est-à-dire présentant une qualité de vie plus dégradée. En particulier pour les items suivants : appétit, fatigue, toux, dyspnée, impact sur les activités courantes de la vie, détresse symptomatique, qualité de vie globale. Les scores LCSS des patients abstinents entre le diagnostic et le moment du suivi sont intermédiaires entre les non-fumeurs et les patients continuant à fumer après le diagnostic. L'ajustement des résultats a été réalisé sur l'âge, le stade, le genre et la durée du suivi (6 mois à 3 ans).
Basler et al., 2006	Cohorte rétrospective (206 patients)	Poumon CPNPC Stade I-IV	Le statut tabagique est connu au moment du diagnostic puis à distance du diagnostic	Performance status (PS), critères de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	Les patients qui ont arrêté de fumer après le diagnostic de cancer ont un meilleur « Performance Status » à 6 mois et 12 mois que ceux qui ont continué à fumer (0 à 6 mois: OR 7,09 (1.99-25.3); 0 à 12 mois: OR 6.99 (1.76-27.7)). Dans cette étude, il n'y avait pas d'association significative entre statut tabagique après diagnostic et survie Ajustement sur le stade, caractéristiques démographiques, modalités de traitement et co morbidités.
Duffy et al., 2007	(973 patients)	VADS (cavité orale, hypopharynx, larynx, oropharynx) Stade I-IV		Qualité de vie	Fumer était associé à une moins bonne qualité de vie (scores de l'échelle SF 36 : fonctionnement physique, santé générale, vitalité, fonctionnement social, santé émotionnelle)

Jensen et al., 2007	Étude transversale (114 patients)	VADS (cavité orale, larynx, pharynx) Stade I-IV Après traitement curatif : Radiothérapie : 71 % Chirurgie : 29 %	Evaluation de la consommation de tabac au diagnostic puis au cours du suivi (en moyenne 19 mois après traitements) Les abstinents sont ceux qui étaient fumeurs ou anciens fumeurs au diagnostic et qui ne fumaient toujours pas au moment de l'évaluation	EORTC (QLQ-C30 et HetN35)	Les patients continuant à fumer à distance des traitements présentent des scores de qualité de vie plus défavorables que les autres (non-fumeurs et abstinents) avec une différence significative ($p < 0,05$) avec les non-fumeurs pour 20 échelles testées sur 33, en particulier sur les scores de fonction physique, cognitive, de nausée, de dyspnée, de diarrhée, de perte d'appétit et de perte de poids. Les abstinents ont des scores de valeur intermédiaire entre les non-fumeurs et les fumeurs suggérant un effet dose. Le statut tabagique (fumeurs, non-fumeurs et abstinents) est indépendant des paramètres cliniques dans cette cohorte : âge, genre, performance statut, modalité de traitement, délai de suivi
Morse et al., 2010	Étude transversale (234 patients)	Cavité orale : cancer (42 %) et lésions précancéreuses (58 %)	Questionnaire par téléphone de recueil de la consommation de tabac quelques mois après le diagnostic	Dépression après le diagnostic	Les patients qui fumaient l'année de leur diagnostic font deux fois plus de dépression à la suite du diagnostic que les patients anciens fumeurs ou qui n'ont jamais fumé (2,30 (1,26-4,21)). Cette corrélation n'a pas été mise en évidence avec la consommation d'alcool dans cette étude. Ajustement des résultats selon le statut diagnostic (cancer/OED), l'âge, travail en dehors du domicile, support social, genre, consommation d'alcool/tabac.
Balduyck et al., 2011	Étude prospective (70 patients)	Poumon CPNPC Stade IA-IIIa Chirurgie +/- Chimiothérapie	2 questionnaires tabac remplis : au diagnostic et en amont de la chirurgie	QLQ-C30 QLQ-LC13	En comparaison aux scores de qualité de vie obtenus avant l'opération, les patients ayant fumé entre le diagnostic et la chirurgie ont une persistance à 12 mois de l'altération de leur fonctionnement physique et social, de dyspnée et de douleur thoracique. Pour les patients abstinents entre le diagnostic et l'intervention, la dégradation de la qualité de vie concerne à 12 mois uniquement le fonctionnement émotionnel. Les scores de qualité de vie n'étaient pas différents en amont de la chirurgie pour les trois groupes (fumeurs, abstinents, anciens fumeurs). Seuls, les patients non-fumeurs présentant de meilleurs scores.
Chen et al., 2012	Étude prospective (223 patients)	Poumon CPPC	Recueil du statut tabagique au moment du diagnostic puis tous les ans par questionnaire envoyé (1 à 5 ans)	LCSS, LASA (Linear Analogue Self-Assessment)	Parmi les fumeurs, les anciens fumeurs (arrêt > 1 an avant diagnostic) présentent les meilleurs profils de qualité de vie tandis que ceux ayant continué à fumer ou s'étant arrêté tardivement (arrêt > 1 an après diagnostic) présentent les plus mauvais scores. Les patients ayant arrêté dans l'année de leur diagnostic ont un meilleur profil de qualité de vie globale et moins de réduction d'appétit que les patients fumeurs ou s'étant arrêté tardivement.

6.5 Douleur

Certaines études se sont intéressées plus précisément au lien entre tabagisme et douleur des patients atteints de cancer. La douleur (de modérée à intense) concernerait de 30 à 45 % des patients atteints de cancer de stade précoce et près de 75 % des patients ayant des cancers avancés (Florou, Gkiozos et al. 2014). **L'étude de Logan et al. (2010) montre une association entre le tabagisme (à proximité du diagnostic) des patients atteints de cancer des VADS et l'intensité des douleurs ressenties par les patients (douleurs générales et**

orales) ($p < 0,0001$) (Logan, Fillingim et al. 2010). D'après l'étude de Daniel et al. (2009), qui repose sur l'analyse de 893 patients atteints de cancer du poumon (76 % stades III-IV), les patients qui fument après un diagnostic de cancer du poumon ont une probabilité de douleurs modérées à sévères plus importante que le groupe des patients anciens et non-fumeurs ($p < 0,01$) (Daniel, Keefe et al. 2009). Cette association est significative après ajustement sur l'âge, la perception de son état de santé et les symptômes spécifiques des cancers du poumon (comme dyspnée, asthénie, perte de l'appétit). De même, dans l'étude de **Gonzalez et al. (2014)**, parmi les 2 390 patients atteints de cancer du poumon (20 % de stade IV), **les patients fumeurs rapportent une douleur plus intense que les anciens fumeurs** (arrêt antérieur au questionnaire c'est-à-dire 4 à 6 mois après le diagnostic) (Gonzalez, Japuntich et al. 2014). L'étude de Ditre et al. (2011), menée à partir de 224 patients atteints de cancers de différentes localisations (35 % cancers du sein, 33 % cancers du poumon et 32 % autres cancers) de stade de I-IV, a observé en amont de la chimiothérapie l'association entre les douleurs ressenties et le tabagisme des patients (avoir fumé dans le mois). Cette étude montre également que les patients fumeurs rapportent des douleurs plus sévères que les non-fumeurs ($p < .05$) (Ditre, Gonzalez et al. 2011). Il existe, dans cette étude, une relation inverse entre la durée d'arrêt pour les anciens fumeurs et l'intensité des douleurs rapportées ($p < 0,01$). Le fait que cette étude soit une étude transversale ne permet pas cependant de conclure sur le fait que le tabagisme ait augmenté les douleurs ou résulte de de l'expérience douloureuse elle-même. Selon une étude précédente de Ditre et al., les états associés à des douleurs chroniques sont des situations susceptibles de déclencher une volonté d'arrêt du tabac (Ditre and Brandon 2008).

Dans l'étude de Gonzalez et al. (2014), parmi les 2 993 patients atteints de cancer colorectal, les patients fumeurs rapportent plus souvent une douleur intense que les non-fumeurs (pas de différence significative entre fumeurs et anciens fumeurs) (Gonzalez, Japuntich et al. 2014).

Tableau 12: Études comparant le niveau de douleurs ressenties par les patients atteints de cancer en fonction de leur statut tabagique

Référence	Type d'étude	Type de cancer	Tabac	Critère de jugement	Résultat principal
Daniel et al., 2009	Étude prospective (893 patients)	Poumon 76 % stade III-IV	Recueil du statut tabagique 4 à 6 semaines après le diagnostic par téléphone (ex-fumeur, non-fumeurs, fumeurs)	Douleur	Les patients qui fument après un diagnostic de cancer du poumon ont une probabilité de douleurs modérées à sévères plus importante que le groupe des patients ex fumeurs ($p < 0,01$). Ajustements sur : âge, perception de l'état de santé, dyspnée, fatigue, troubles de l'alimentation.
Logan et al., 2010	Étude transversale (112 patients)	VADS	Recueil à proximité du diagnostic	Douleur	Les fumeurs actifs rapportaient une douleur plus importante que les anciens fumeurs ou les non-fumeurs.
Ditre et al., 2011	Étude transversale (224 patients)	Différentes localisations de cancer (35 % cancers du sein, 33 % cancers du poumon et 32 % autres cancers) Stade I-IV	Recueil du statut tabagique en amont de la chimiothérapie : fumeurs, anciens fumeur (n'a pas fumé dans le mois suivant), non-fumeurs	Douleur	Les patients fumeurs ont une douleur plus sévère que les non-fumeurs, $F(2, 215) = 3.47, p < .05$ Il existe une relation entre la durée d'arrêt pour les anciens fumeurs et l'intensité de la douleur ($p < 0,01$).
Gonzalez et al., 2014	Étude (2 390 patients atteints de cancer du poumon et 2 993 patients atteints de cancer colorectal)	Colorectal et poumon	Recueil du statut tabagique par téléphone 4-6 mois après diagnostic	Douleur	Cancer du poumon : Les patients fumeurs rapportent une douleur plus intense que les anciens fumeurs Cancer colorectal : Les patients fumeurs rapportent plus souvent une douleur intense que les non-fumeurs (pas de différence significative entre fumeurs et anciens fumeurs) Ajustement sur des critères démographiques, psychosociaux et cliniques.

■ Conclusions

La poursuite de la consommation de tabac après diagnostic de cancer apparaît associée à un risque plus important d'altération de qualité de vie des patients (physique, sociale, émotionnelle, symptômes pulmonaires), de détérioration de l'autonomie (statut de performance de Karnofsky ou « performance status ») et de douleurs intenses ressenties. Ces résultats reposent principalement sur des études observationnelles à partir de patients atteints de cancer du poumon. Le lien est aussi bien observé pour les cancers de stades précoces que de stades avancés. Ainsi, l'arrêt du tabac pour les patients atteints de cancer du poumon avancé peut représenter également un enjeu important pour améliorer la qualité de vie dans les derniers mois de vie (Rivera, Rivera et al. 2015).

7. Tabagisme et modulation de la réponse aux traitements antitumoraux

7.1 Données biologiques

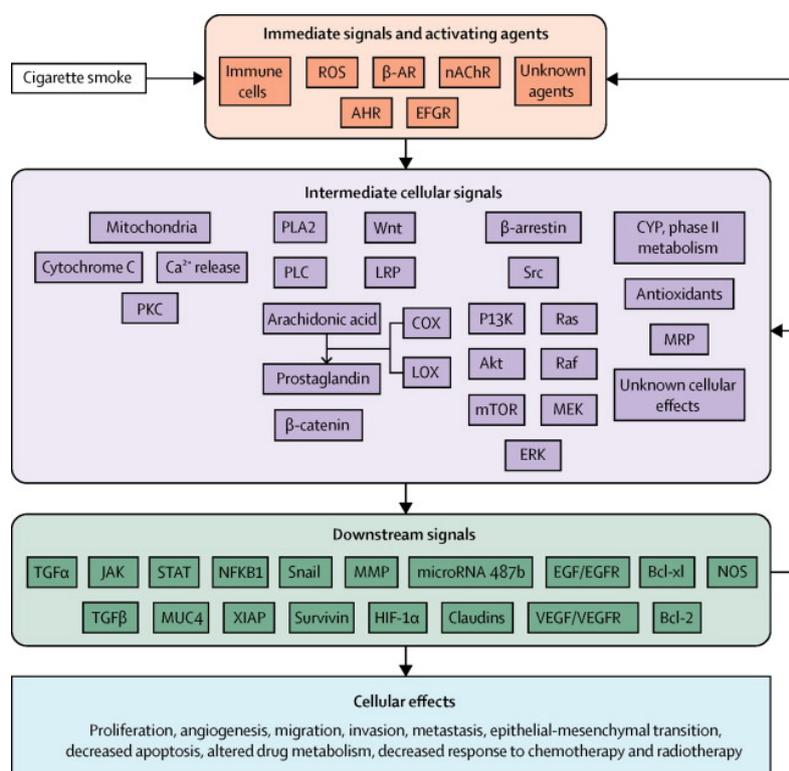
L'effet de la consommation de tabac sur la mortalité par cancer est reconnu par les experts du Surgeon General (SGR 2014). Ce lien a été décrit dans des études menées sur le cancer du sein, du poumon, du côlon et dans certaines études dédiées au cancer de la prostate ou des VADS. Des données biologiques permettent de comprendre comment le tabac pourrait avoir une influence sur la croissance et la dissémination d'une tumeur existante, via :

- l'activation de voies de signalisation cellulaires favorisant la prolifération, l'angiogenèse, la migration, la modulation du système immunitaire ainsi que le blocage des voies apoptotiques ;
- et/ou la modulation de l'efficacité de certains traitements du cancer (*via* l'augmentation de la résistance tumorale aux traitements ou de la modification du métabolisme des agents de chimiothérapie par exemple).

■ Données biologiques de l'effet de la consommation de tabac sur la progression tumorale

La fumée de cigarette contient plus de 7 000 substances chimiques dont plus de 60 agents carcinogènes reconnus par le CIRC (Hoffmann 2001). Les études réalisées à partir de modèles cellulaires et chez l'animal suggèrent aujourd'hui que le tabac ne jouerait pas seulement un rôle d'initiateur tumoral mais également un rôle de promoteur vis à vis d'une tumeur existante. Chez des souris greffées avec une lignée cellulaire de cancer du poumon, la fumée de cigarette augmente la taille tumorale et le développement vasculaire (Zhu, Heeschen et al. 2003). De même, la fumée de cigarette induit, chez des souris greffées avec un modèle de cellules pancréatiques cancéreuses, la croissance tumorale et des métastases à différents sites (Momi, Ponnusamy et al. 2013). Dans un modèle cellulaire de cancer du côlon, l'extrait de la fumée de cigarette augmente la prolifération cellulaire et l'activation de la cyclooxygénase-2 (COX-2) ainsi que l'expression des protéines VEGF et MMP associées à une augmentation de l'angiogenèse et de l'invasion tumorale chez les souris greffées (Ye, Wu et al. 2005). Les revues de la littérature de Sobus et al. (2014) et de Warren et al. (2014) présentent l'ensemble des mécanismes biologiques mis en évidence. La fumée de cigarette semble pouvoir influencer sur toutes les dimensions relatives à la promotion et la progression tumorale comme mis en évidence par les revues de la littérature publiées en 2014 par Sobus et al. et Warren et al. prolifération, angiogenèse, migration, transition épithélio-mésenchymateuse, modulation du système immunitaire et inhibition des voies apoptotiques (cf. figure 4)(Sobus and Warren 2014)(Warren, Sobus et al. 2014).

Figure 4 L'effet biologique de la fumée de cigarette sur la biologie des cellules cancéreuses (source : Warren et al. (2014))



ROS=reactive oxygen species. β -AR= β -adrenergic receptor. nAChR=nicotinic acetylcholine receptor. AHR=aryl hydrocarbon receptor. EGFR=epidermal growth factor receptor. PKC=protein kinase C. PLA2=phospholipase A2. PLC=phosphoinositide phospholipase C. LRP=lipoprotein receptor-related protein. COX=cyclo-oxygenase. LOX=lipoxygenase. MEK=mitogen activated kinase kinase. ERK=extracellular signal related kinase. CYP=cytochrome P450. MRP=multidrug resistance-associated protein. TGF=transforming growth factor. STAT=signal transducer and activator of transcription. JAK=janus kinase. MUC4=mucin 4, cell surface associated. NFKB1=nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1. XIAP=x-linked inhibitor of apoptosis. MMP=matrix metalloproteinase. Bcl-xl=B-cell lymphoma extra large. HIF-1 α =hypoxia inducible factor 1- α . EGF=epidermal growth factor. EGFR=epidermal growth factor receptor. VEGF=vascular endothelial growth factor. VEGFR=vascular endothelial growth factor receptor. NOS=nitric oxide synthase. Bcl-2=B-cell lymphoma 2.

■ **Données biologiques de l'effet de la consommation de tabac sur l'induction d'une résistance tumorale aux traitements (chimiothérapie et radiothérapie)**

L'effet de la fumée de cigarette sur l'inhibition de la voie apoptotique serait à l'origine d'une réduction de l'efficacité de certains **traitements de chimiothérapie**. Les études *in vitro* disponibles décrivent plus particulièrement le rôle qu'aurait l'activation des récepteurs nAChR (nicotinic AcetylCholine Receptors) et β -adrénergiques (β -AR) dans ce processus. Ces récepteurs peuvent être activés par la fixation de la nicotine mais aussi par la fixation de deux dérivés de la nicotine présents dans la fumée de cigarette, à savoir la N'-nitrososonnicotine (NNN) et le 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK). L'expression de ces récepteurs n'est pas restreinte aux seules cellules neuronales mais concerne également les cellules épithéliales, endothéliales, hématopoïétiques par exemple. Ainsi, l'étude de *Dasgupta P. et al.* (2006) a montré, à partir de plusieurs modèles cellulaires de cancer du poumon non à petites cellules, que l'activation des récepteurs nAChR par la nicotine perturbait le potentiel apoptotique de plusieurs agents de chimiothérapie utilisés pour le traitement de ces cancers (**gemcitabine, cisplatine, and paclitaxel**) en provoquant l'induction de l'expression de la survivin et de XIAP (Dasgupta, Kinkade et al. 2006). L'étude de *Nishioka et al.* (2010), à partir de modèles cellulaires du poumon, montre l'effet de la nicotine et celle des NNK sur l'induction d'une résistance au **cisplatine** (Nishioka, Guo et al. 2010). Sur des modèles cellulaires de cancer des VADS, l'étude de *Onoda et al.* met également en évidence le rôle de la nicotine dans la diminution de la cytotoxicité du **cisplatine et de l'irradiation**

gamma (Onoda, Nehmi et al. 2001). L'étude de Banerjee et al. (2013) montre que des expositions chroniques à la nicotine (nicotine administrée pendant 4 semaines dans la boisson des souris) réduisent la réponse thérapeutique attendue (prolifération, clivage de la caspase 3 et phosphorylation des protéines ERK, AKT et Src) après traitement par la **gemcitabine** de souris ayant une xénogreffe de lignées de cellules de cancer pancréatique (Banerjee, Al-Wadei et al. 2013). L'étude de *Dinicola et al.* (2013) met en évidence que la nicotine réduit l'effet pro apoptotique du **5-Fluoruracil** et de la **camptothécine** administrés à différents modèles cellulaires de cancer du côlon (Dinicola, Morini et al. 2013).

La fumée de cigarette semble avoir également une action de résistance par efflux des agents de chimiothérapies. Dans ce sens, l'étude d'An et al. sur des lignées cellulaires de cancer du poumon (A549) et de cancer des VADS (UMSCC-10B) montre l'induction par un extrait de fumée de cigarette de l'efflux de molécules de **doxorubicine** et **mitoxantrone**. L'activation de la voie Akt étant, dans ce modèle, à l'origine de cette chimiorésistance (An, Kiang et al. 2012).

Le tabagisme pourrait avoir également un impact sur l'efficacité de la radiothérapie. En effet, le tabagisme est connu pour augmenter l'hypoxie tissulaire chez l'individu (Jensen, Goodson et al. 1991) tandis que la production d'oxygène est fondamentale pour la production de radicaux libres par les rayonnements ionisants. L'impact négatif de l'hypoxie tumorale sur la survie de patients traités pour des cancers des VADS a été démontré dans l'étude de Nordmark et al. (2005). De plus, les stratégies de modification de l'hypoxie ont montré leur efficacité en terme de contrôle local de tumeurs des VADS d'après la méta analyse d'Overgaard et al. reprenant les données des différents essais cliniques disponibles (Overgaard 2011). L'étude de Warren et al. (2012) apporte des observations *in vitro* et *in vivo* (chez la souris) quant à la réduction de l'efficacité par la nicotine de la radiothérapie ou de traitement par radiochimiothérapie (Warren, Romano et al. 2012). La nicotine diminue l'efficacité de la radiothérapie et de la chimio-radiothérapie réalisées sur des xénogreffes de cellules cancéreuses de poumon chez la souris en induisant transitoirement l'expression de la protéine HIF-1 α (Hypoxia Inductible Factor 1-alpha). Cet effet apparaît transitoire car le niveau d'expression de HIF-1 α revient à son niveau initial 2 à 3 jours après la suppression de la nicotine.

Parmi l'ensemble des composants de la fumée de cigarette, la nicotine et les NNN, NNK sont ceux qui ont fait l'objet de recherches en matière d'effet sur la progression tumorale. **On connaît peu encore le rôle joué par la centaine d'autres composants de fumée de cigarette de façon individuelle ainsi que le rôle du cocktail des différentes substances sur la résistance aux traitements anti tumoraux** (Sobus and Warren 2014).

Il est important, à ce stade des connaissances, de préciser que les données acquises à partir de modèles animaux ne sont pas automatiquement transposables à l'homme et que les concentrations nicotiques obtenues dans les essais *in vitro* ne sont pas identiques à celles présentées chez les individus prenant des traitements nicotiques de substitution. Chez l'homme, les études portant sur l'utilisation des traitements nicotiques de substitution (TNS) à long terme n'ont pas montré de risque pour la santé. Enfin, la substitution du tabac fumé par les traitements nicotiques de substitution permet une réduction de l'exposition de l'organisme à un très grand nombre de substances toxiques et cancérigènes avérées. La substitution nicotinique est une étape transitoire qui favorise le sevrage tabagique et ainsi l'absence, à terme, d'exposition à tout agent toxique contenu dans la fumée de tabac. La HAS comme l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et l'American Association for Cancer Research (AACR) incluent la délivrance de TNS aux patients atteints de cancer dans la stratégie de sevrage tabagique, comme c'est le cas pour la population générale (Hanna, Mulshine et al. 2013) (Toll, Brandon et al. 2013).

■ Perturbation du métabolisme des molécules de chimiothérapies par la consommation de tabac

D'autres études pointent du doigt l'impact du tabac en termes de modification générale du métabolisme de certains médicaments administrés pour le traitement des cancers. Parmi les 7 000 substances présentes dans la fumée de cigarette, seulement quelques-unes ont fait l'objet d'analyses pharmacologiques. Parmi elles, les polycycliques aromatiques hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) s'avèrent être des inducteurs d'enzymes du cytochrome P450 (CYP) et d'isoformes de la glucuronyl transférase (O'Malley, King et al. 2014). L'induction de ces enzymes a un impact sur la pharmacocinétique, et en conséquence, la pharmacodynamique des médicaments qu'elles métabolisent. Le tabagisme est ainsi, par exemple, associé à une réduction d'efficacité des bêta-bloquants et réduit l'effet sédatif des benzodiazépines (Zevin and Benowitz 1999). La revue systématique de la littérature publiée par O'Malley et al. (2014) s'est intéressée à l'impact du tabagisme

en termes de perturbations des propriétés pharmacologiques de médicaments utilisés dans les traitements du cancer du poumon. Celle-ci met en évidence que les patients fumeurs qui reçoivent de l'erlotinib ou de camptothécine ont une clairance plus rapide de la molécule nécessitant des doses plus importantes pour atteindre une exposition systémique équivalente à celle des non-fumeurs (O'Malley, King et al. 2014). Par contre, la clairance n'apparaît pas plus rapide pour les molécules paclitaxel ou docetaxel. Ces résultats suggèreraient la nécessité de prescrire des doses de médicaments supérieures pour les fumeurs lorsque les molécules thérapeutiques sont des substrats cytochrome p450 et de réduire ces doses lors d'un arrêt tabagique (Zevin 1999). Cependant, il n'existe pas d'essais cliniques qui permettent de faire le lien entre cette perturbation du métabolisme des agents de chimiothérapie par le tabagisme et la modulation de l'efficacité thérapeutique de ces agents ainsi que le bénéfice qui pourrait être apporté par l'augmentation des doses pour les fumeurs.

Ce champ de recherche est trop peu investi. Il apparaît indispensable de mieux connaître et comprendre, par des études cliniques dédiées la modification des paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamique des agents de chimiothérapie en considérant le statut tabagique du patient (fumeurs, anciens fumeurs et non-fumeurs) comme une variable indépendante de réponse aux traitements personnalisés (O'Malley, King et al. 2014).

7.2 Données cliniques

■ Tabagisme et risque de récurrence

Dans le cadre du rapport du Surgeon General(2014), l'analyse portant sur la comparaison entre le risque de récurrence des patients fumeurs et non-fumeurs a porté sur 51 articles dont 57 % montre une augmentation significative de ce risque pour les fumeurs. Onze études apportent une information sur le risque des anciens fumeurs. En prenant comme référence le risque des non-fumeurs et en rassemblant les résultats des différentes études, la médiane des risques relatifs de récurrence pour les fumeurs est de 1,42 et pour les anciens fumeurs de 1,15. Parmi les trois études qui se sont intéressées à la relation entre la quantité de tabac fumée et le risque de récurrence, deux montrent une relation dose effet pour le cancer du poumon non à petites cellules (Guo, Tosun et al. 2009)(Hung, Jeng et al. 2012).

Parmi les études présentées précédemment dans la partie « tabagisme et mortalité des patients atteints de cancer », plusieurs donnent des résultats sur le risque de récurrence. Pour le cancer de la prostate le risque de récurrence (locale ou à distance) apparaît supérieur pour les fumeurs comparativement aux non-fumeurs (Pickles, Liu et al. 2004)(Merrick, Butler et al. 2006)(Kenfield, Stampfer et al. 2011)(Joshua, Mondul et al. 2011)(Moreira, Aronson et al. 2014)(Steinberger, Kollmeier et al. 2014) avec une différence non significative entre anciens fumeurs et non-fumeurs pour les études qui apportent cette information supplémentaire (Merrick, Butler et al. 2006)(Kenfield, Stampfer et al. 2011)(Joshua, Mondul et al. 2011)(Steinberger, Kollmeier et al. 2014) (cf. tableau 3). Pour le cancer du poumon de stade précoce, la revue de la littérature et la méta analyse de Parsons et al. (2010) concluent à un risque de récurrence plus important pour les patients qui continuent de fumer, que ce soit pour le cancer du poumon à petites cellules ou celui non à petites cellules (Parsons, Daley et al. 2010) (cf. tableau 10). Pour le cancer du sein, l'étude de Pierce et al. (2014) montre également un risque de récurrence plus important pour les patientes fumeuses que pour les non fumeuses (Pierce, Patterson et al. 2014) (cf. tableau 1). Pour le cancer des VADS, les deux études présentées ne montrent pas de différence significative entre le risque de récurrence des patients fumeurs ou anciens fumeurs (Maxwell, Kumar et al. 2010)(Hong, Martin et al. 2013) (cf. tableaux 6). **Pour le cancer de la vessie, l'étude de Chen et al. (2007) observe un risque de récurrence doublé pour les patients qui arrêtent de fumer après le diagnostic comparés à ceux qui continuent après ajustement sur la dose cumulée de tabac fumé avant diagnostic** (Chen, Shun et al. 2007).

■ Tabagisme et contrôle local de la tumeur

De façon surprenante, malgré le nombre d'essais cliniques en cours dans le domaine de la cancérologie, il n'existe que très peu de données provenant d'étude prospective sur le lien entre la poursuite du tabagisme et l'efficacité de la réponse aux traitements antitumoraux. L'analyse menée par les experts du rapport du Surgeon General (2014), a identifié 16 études observant l'effet du tabagisme sur la survie sans progression, la réponse complète, les métastases, le contrôle local de la tumeur ou la persistance de la maladie. 72 % de ces études (soit 13/18) montrent une plus mauvaise réponse au traitement pour les patients fumeurs comparés aux non-fumeurs.

Un certain nombre d'études montrant l'impact du tabagisme sur la réponse au traitement tumoral est présenté dans le tableau ci-dessous : traitement par radiothérapie (Al-Mamgani, van Rooij et al. 2014)(Chen, Chen et al. 2011)(Zhang, Han et al. 2013)(Marshak, Brenner et al. 1999)(Rades, Setter et al. 2008)(Nguyen, Masson-Cote et al. 2010)(Fortin, Wang et al. 2009), traitement par chimiothérapie notamment avec certaines molécules de thérapie ciblée (**Cetuximab, gefitinib, erlotinib**) (Santini, Vincenzi et al. 2011)(Vincenzi, Santini et al. 2009)(Ando, Okamoto et al. 2006)(Lee, Han et al. 2006)(Hayashibara, Satoh et al. 2009)(Na, Choe du et al. 2010)(Spigel, Lin et al. 2008)(Tsao, Liu et al. 2006), ou par radio chimiothérapie (Tsao, Liu et al. 2006)(Mai, Welzel et al. 2007)(Browman, Wong et al. 1993)(McBride, Ali et al. 2012)(Fortin, Wang et al. 2009). Certaines sont des études prises en compte dans le rapport du Surgeon General (2014), d'autres sont issues d'une requête spécifique ad hoc réalisée en 2014. Il s'agit principalement d'études rétrospectives qui peuvent avoir une définition ambiguë du statut fumeur des patients (ex : non-fumeurs incluant des anciens fumeurs et des non-fumeurs) et beaucoup d'entre elles présentent des résultats non ajustés sur l'historique tabagique des patients.

Très peu donnent des informations sur l'impact qu'aurait le tabagisme postdiagnostique sur le contrôle locorégional du cancer après traitement par radiothérapie (Al-Mamgani, van Rooij et al. 2014)(Chen, Chen et al. 2011), après traitement par chimiothérapie notamment avec certaines molécules de thérapie ciblée (Cetuximab, gefitinib, erlotinib) (Santini, Vincenzi et al. 2011)(Vincenzi, Santini et al. 2009), ou par radio chimiothérapie (Browman, Wong et al. 1993).

■ Conclusion

L'ensemble de ces résultats ne permet pas d'établir de conclusion solide et invite à recueillir de façon systématique et standardisée le statut tabagique ainsi que son suivi dans des essais cliniques lors du développement des nouveaux protocoles de thérapie anti tumorale.

Tableau 13 Études présentant les résultats de réponse thérapeutique en fonction du statut tabagique des patients.

	Étude	Population	Comparaison	Résultats	Commentaires /ajustements
RADIOTHÉRAPIE :					
Traitement entre 1985 et 2011	Al-Mamgani et al., 2014	549 patients atteints d'un cancer de la glotte (T1a)	Arrêt entre le début et la fin du traitement (215 patients) <i>versus</i> continuer à fumer (52 patients)	Contrôle local : OR=3,8, p=0,001 Survie globale : 70 % <i>versus</i> 36 % (p<0,0001)	Etude rétrospective Médiane de suivi : 93 mois Analyse multivariée
Traitement entre 1999 et 2008	Chen et al., 2011	202 patients atteints de cancers des VADS	Ceux ayant arrêté (arrêt pouvant avoir eu lieu avant le diagnostic) <i>versus</i> fumeurs actifs pendant la radiothérapie	Contrôle locorégional à 5 ans : 58 % <i>versus</i> 69 %, p=0,03 Survie sans récurrence (locale ou à distance) à 5 ans: 42 % <i>versus</i> 65 %, p=0,01 Taux de survie globale à 5 ans : 55 % <i>versus</i> 23 % (p=0,0001)	Médiane de suivi : 49 mois Appariement d'un patient fumeur avec un patient ayant arrêté de fumer avant le début des traitements (selon le nombre de paquet-année, âge, sexe, stade tumoral, dose radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie, année traitement)

Traitement entre 2009-2010	Zhang et al., 2013	79 patients atteints de cancer de l'œsophage	Non-fumeur au moment du traitement par radiothérapie <i>versus</i> fumeurs	Survie sans progression à 2 ans : HR= 0,75 (0,37-1,50) Survie globale à 2 ans : HR=0,623 (0,286-1,359)	Étude rétrospective Association non significative pour la consommation d'alcool sur ces deux paramètres
Traitement 1974-1994	Marshak et al., 1999	207 patients atteints de cancer de la glotte (T1-T2)	Fumeurs : + 30 paquet-année <i>versus</i> moins de 30 paquet-année	Contrôle local à 5 ans : 0,90 (p=0,043)	Étude rétrospective
Traitement entre 2000-2005	Rades et al., 2008	181 patients atteints de cancer du poumon CPNPC non métastatique 83 % (stade III AJCC)	Ne pas fumer pendant radiothérapie <i>versus</i> fumer	Contrôle loco régional : 1,74 (1,06-2,89), p = 0,029	Analyse multivariée : chirurgie, insuffisance respiratoire, niveau d'hémoglobine, KPS
Traitement entre 1995-2007	Nguyen et al., 2010	152 patients atteints de cancer du poumon CPNPC ayant eu une chirurgie	Fumeurs <i>versus</i> non-fumeurs (incluant 5 % de patients n'ayant jamais fumé, 40 % de patients ayant arrêté moins d'un an avant le diagnostic et 55 % ayant arrêté avant)	Contrôle locorégional : Significativement moins bon pour les fumeurs (p = 0,0006)	Analyse multivariée : sexe, âge, stade, dose de radiothérapie, chirurgie, histologie, statut marital Pas de données de survie
Traitement entre 1989-2006	Fortin et al., 2009	1 871 patients atteints de cancer des VADS dont 973 traités par radiothérapie et 469 traités par radiothérapie postchirurgicale (pas de données sur le tabagisme pendant la radiothérapie)	Fumeurs/ anciens fumeurs / non-fumeurs	Contrôle local à 5 ans : · Radiothérapie : Anciens fumeurs/fumeurs : HR=1,36 (1,03-1,8) Survie à 5 ans : · Radiothérapie : Anciens fumeurs/fumeurs : HR=1,4 (1,14-1,7)	Étude rétrospective Recueil des consommations de tabac et alcool au départ de la prise en charge Analyse multivariée : ajustement selon le genre, le site du cancer, stade, âge, dose d'irradiation, durée du traitement Il existe une association entre le fait d'être fumeur et de boire de l'alcool en termes de réduction du contrôle local et de la survie
CHIMIOTHÉRAPIE :					
Trastuzumab associé à une chimiothérapie (dans 84 % des cas paclitaxel/docetaxel)	Santini et al., 2011	248 patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2 +	Fumeurs actifs/ non-fumeurs / fumeuses ayant arrêté au moins 6 mois avant le début du traitement avec le Trastuzumab	Survie sans progression : 15 mois <i>versus</i> 16 mois (p=0,58)	Étude rétrospective de la consommation de tabac
Cetuximab en association avec chimiothérapie (FOLFIRI, irinotecan)	Vincenzi et al., 2009	200 patients atteints de cancer du côlon métastatique (réfractaires à l'oxaliplatine et l'irinotecan)	Fumeurs/(anciens fumeurs+non-fumeurs) Anciens fumeurs : ceux ayant arrêté moins de 6 mois avant le traitement par cetuximab	Taux de réponse : · Non-fumeurs : 28,2 % (21,4-35,9) · Ex-fumeurs : 25,1 % (17,6-31,8) · Fumeurs actifs : 13,6 % (10,4-23,7) => fumeurs/ (anciens et non-fumeurs) : p=0,0023 Durée jusqu'à progression : fumeurs/ (anciens et non-fumeurs) : p=0,004 Survie globale : fumeurs/ (anciens et non-fumeurs) : p=0,03	Étude rétrospective

Gefitinib	Ando et al., 2006	1 976 patients atteints de cancer du poumon CPNPC	ne pas avoir fumé /avoir fumé	Réponse au traitement : 2,13 (1,53-2,96) Mortalité : 0,71(0,60-0,84)	Traitement en 2002 Analyse multivariée Analyses rétrospectives
Gefitinib	Lee et al., 2006	575 patients atteints de cancer du poumon NSCLC (stade IIIb-IV)	Ne pas avoir fumé/avoir fumé (anciens fumeurs et fumeurs actifs)	Réponse au traitement : 2,41 (1,48-3,94) Survie globale : NS	Traitement entre 2002-2005
Gefitinib	Hayashibara et al., 2009	626 patients atteints de cancer du poumon CPNPC	ne pas avoir fumé / avoir fumé	Réponse au traitement : p=0,006 (analyse univariée) Survie : 0,835 (0,656-1,063), p=0,143 (analyse multivariée)	Traitement de 2002-2007
Gefitinib	Na et al., 2010	162 femmes atteintes de cancer du poumon (stade IIIb-IV)	Avoir fumé/ne pas avoir fumé	Réponse au traitement : 1,10 (0,38-3,17)	
Erlotinib	Spigel et al., 2008	229 patients atteints de cancer du poumon CPNPC (stade IIIb-IV)	Avoir fumé/ne pas avoir fumé	Taux de réponse: · non-fumeurs: 28.6 % (95 % CI, 13.2-50.6 %), · anciens fumeurs : 6.0 % (95 % CI, 3.0-10.4 %) · fumeurs actifs : 7.3 % (95 % CI, 2.0-19.0 %) Médiane de survie : · anciens fumeurs : 5.2 mois (95 % CI, 4.2-7.3 mois) · fumeurs actifs : 6.3 mois (95 % CI, 3.6-9.2 mois),	Essai de phase 3b, multicentrique
Traitement entre 1993-2002 par différents agents de chimiothérapie (78 % à base de sels de platine)	Tsao et al., 2006	1 370 patients atteints de cancer du poumon CPNPC Dont 873 reçoivent de la chimiothérapie	Fumeurs actifs/anciens fumeurs/non-fumeurs	Réponse au traitement : · patients traités par chimiothérapie seule : les non-fumeurs ont une meilleure réponse au traitement et des taux plus faible de progression tumorale que les fumeurs et les anciens fumeurs	
RADIO-CHIMIOThERAPIE					
Traitement entre 1993-2002 par radiothérapie et chimiothérapie (93 % à base de sels de platine)	Tsao et al., 2006	1 370 patients atteints de cancer du poumon CPNPC Dont 497 reçoivent de la chimio radiothérapie	Fumeurs actifs/anciens fumeurs/non-fumeurs	Réponse au traitement : · patients traités avec de la radio chimiothérapie : pas de différence de réponse au traitement ni de survie globale selon le statut tabagique	
Traitement de 1990-2006 : protocole de Cummings de 1990-1997, EORTC de 1997-1999 puis RTOG de 1999-2006 (Mitomycin C bolus et 5 FU)	Mai et al., 2007	68 patients atteints de cancer anal	Fumeurs/non-fumeurs	Contrôle local : 74 % versus 94 % (p=0,03) Analyse multivariée : 2,75 (0,55-13,64)	
Traitement par radiothérapie (total de 6600 rad en 33 fractions sur 6,5 semaines) +/- fluoro uracil	Browman et al., 1993	115 patients atteints de cancer des VADS (53 % stade III et 47 % stade IV)	Patients arrêté de fumer (6 % de non-fumeurs, 42 % de fumeurs ayant arrêté plus d'un avant le diagnostic et 52 % ayant arrêté moins d'un an avant le diagnostic) <i>versus</i> fumeurs actifs	Réponse complète 13 semaines après la fin des traitements : 45 % versus 74 % (p=0,008) Mortalité globale à 18 mois : HR= 0,4(0,2-0,7)	Étude rétrospective

			pendant traitement (53 patients)		
Traitement entre 2000 et 2009 par radiothérapie et chimiothérapie (cisplatine, carboplatine/taxol ou cetuximab)	McBride et al., 2012	132 patients atteints de cancer oropharyngés (stade III-IV)	Fumeurs / (non et anciens fumeurs)	Analyse multivariée: être fumeurs actifs au moment du traitement est un facteur prédictif de développement de métastase (HR=12.7, p < 0.0001).	Étude rétrospective Suivi médian de 52 mois
Radiothérapie 1989-2006 (60-70Gy) et Cispatin 100 mg/m²	Fortin et al., 2009	1 871 patients atteints de cancer des VADS Dont 429 traités par chimioradiothérapie	Fumeurs/ anciens fumeurs / non-fumeurs	Survie à 5 ans : · Chimioradiothérapie : Non-fumeurs/anciens : HR =1,46 (1,14-1,9) Non-fumeurs/actifs : HR=2,2 (1,7-2,8) Contrôle local à 5 ans : · Chimioradiothérapie : Anciens fumeurs/fumeurs : HR=2,26 (1,17-4,16)	Traitements entre 1989-2006 Recueil des consommations de tabac et alcool au départ de la prise en charge Analyse multivariée : ajustement selon le genre, le site du cancer, T/N stade, « performance status », âge, dose d'irradiation, durée du traitement Il existe une association entre le fait d'être fumeur et de boire de l'alcool en termes de réduction du contrôle local et de la survie

8. Conclusion et perspectives

8.1 Conclusion

L'ensemble de ces données permet de conclure à un effet négatif avéré du tabagisme sur l'état de santé des patients atteints de cancer. L'impact du tabac est ici documenté en termes de mortalité (globale et spécifique par cancer), de survenue de seconds cancers primitifs, d'aggravation d'effets indésirables des traitements (notamment augmentation des risques per et postopératoires et des toxicités liées à la radiothérapie) et de dégradation de la qualité de vie. Ces effets s'ajoutent à l'augmentation par le tabagisme des risques de comorbidités connus pour la population générale, en particulier de maladies cardiovasculaires et respiratoires.

Les études prises en compte reposent sur l'analyse de populations de patients hétérogènes en termes de localisations, de stades de cancers, de traitements reçus et sur des définitions variables de la consommation de tabac (anciens fumeurs ayant arrêté de fumer plus ou moins avant le diagnostic de cancer). Ceci ne permet pas de réaliser des comparaisons et rend difficile la quantification de la force des associations mises en évidence. Certaines études décrivent néanmoins une relation dose-effet tout à fait cohérente en termes de niveau de risque avec les effets du tabagisme sur la santé de la population générale (Warren, Alberg et al. 2014). Les études d'envergure disponibles se basent principalement sur des données issues de patients atteints de cancers du poumon mais également de la prostate, des VADS et du sein, plus marginalement d'autres cancers comme les lymphomes hodgkiniens, des cancers du côlon, de la vessie ou du col utérin.

Le fait que les anciens fumeurs présentent dans les études des risques moins importants que les fumeurs actifs indique que le retrait de l'exposition réduit les risques associés (ex : mortalité, survenue de seconds cancers primitifs et qualité de vie notamment). Quelques études permettent de comparer les patients ayant continué à fumer après le diagnostic à ceux ayant arrêté. Ces études confirment les bénéfices de l'arrêt tabagique sur le pronostic. **Ainsi, comme ce qui est observé en population générale, tout arrêt est bénéfique et les bénéfices de cet arrêt résident principalement dans la « non » augmentation des morbidités multiples associées au tabagisme. Mais au-delà de cet effet général, les données disponibles suggèrent également l'existence d'un impact négatif du tabagisme sur la pathologie cancéreuse déclarée et sur l'efficacité/toxicité des traitements qui sont administrés.**

Les experts du rapport du Surgeon General publié en 2014 ont jugé que les données disponibles permettaient de conclure à une relation de causalité entre la consommation de tabac chez les patients atteints de cancer et la mortalité (globale et spécifique), la survenue de second cancer primitif ayant une étiologie tabagique et au fait que l'arrêt du tabac améliore le pronostic des patients (Warren, Sobus et al. 2014). Les critères de qualité de vie n'ont pas été évalués dans le rapport du Surgeon General mais les données collectées ici mettent en évidence l'impact du tabagisme sur la dégradation de la qualité de vie.

L'arrêt du tabac apparaît, à la lumière de ces résultats, comme une exigence de qualité de la prise en charge en cancérologie appelant à une modification des pratiques cliniques. **Dans ce sens, la systématisation de l'accompagnement à l'arrêt du tabac, objectif inscrit dans le Plan cancer 2014-2019 (action 8.4), doit devenir un élément à part entière de la prise en charge thérapeutique.** L'American Society for Cancer Oncology (ASCO) et l'American Association for Cancer Research (AACR) et le National Comprehensive Network (NCCN) ont publié des recommandations à destination des oncologues pour permettre l'évaluation et le suivi, pour tous les patients, de la consommation de tabac et l'intégration dans leur pratiques cliniques de méthodes ayant fait la preuve de leur efficacité sur le sevrage tabagique (Hanna, Mulshine et al. 2013)(Toll, Brandon et al. 2013)(NCCN 2015).

8.2 Perspectives de recherche

La majorité des études disponibles sont des études observationnelles rétrospectives sur des populations de patients relativement peu importantes. La consommation de tabac y apparaît souvent comme un critère d'analyse secondaire. Une difficulté majeure d'interprétation des résultats résulte dans le fait que le statut tabagique n'y est pas défini de façon homogène. Par exemple, le terme « ancien fumeurs » peut définir à la fois ceux ayant arrêté après le diagnostic, ou avant le diagnostic (1 à 10 ans selon les études considérées). Les données relatives au suivi des consommations de tabac pendant les traitements et/ou sur la durée du suivi sont très peu disponibles. Ainsi, **la systématisation et la standardisation du suivi du statut tabagique dans les essais cliniques en cancérologie demandée par l'American Association for Cancer Research (AACR) et plusieurs autres experts dans le domaine est nécessaire** (Toll, Brandon et al. 2013). De ce fait, le développement de thérapies innovantes devrait s'accompagner de données plus solides pour quantifier l'impact de la poursuite ou de l'arrêt du tabagisme sur l'efficacité de ces thérapeutiques et les toxicités associées notamment. De même, la systématisation en routine du recueil et du suivi de la consommation tabagique dans le dossier des patients, prévue par l'action 8.4 du plan cancer 2014-2019, permettra d'augmenter le nombre et la qualité méthodologique des études dédiées.

Il est à noter que le statut tabagique n'est presque jamais objectivé par des tests biochimiques mais recueilli par des questionnaires ou à partir des dossiers des patients. Dans le cadre d'une prise en charge en cancérologie, il semble exister un biais de désirabilité (observé dans certaines études et pas dans d'autres). Cette ambiguïté serait en faveur d'une meilleure efficacité de l'arrêt que celle décrite dans les études si on considère que certains patients qui se déclarent anciens fumeurs continuent de fumer en réalité ou ont repris à un moment donné leur consommation pendant la durée du suivi. Au-delà de documenter les bénéfices de l'arrêt tabagique après diagnostic de cancer, la modulation des réponses à certains traitements par le tabagisme pourrait ouvrir sur la nécessité de personnaliser ces thérapeutiques en fonction du statut tabagique. Par exemple, les études ne permettent pas encore de dire aujourd'hui si l'efficacité du Terceva® (Erlotinib) est meilleure lorsque l'on double les doses comme indiquer sur la notice du produit sur les bases des études de pharmacocinétique.

Enfin, il apparaît nécessaire d'approfondir la connaissance des mécanismes d'action du tabac qui peuvent expliquer les effets cliniques observés. En ce qui concerne la mortalité, les effets physiologiques du tabac sur les organes (maladies cardiaques, pulmonaires...) sont bien connus mais il existe encore trop peu d'information sur l'interaction entre tabagisme et risques physiopathologiques associés aux thérapies cancéreuses, comme les cardiotoxicités induites par certains agents de chimiothérapie ou les risques de seconde tumeur induite par la radiothérapie. Les modifications du métabolisme des agents de chimiothérapie par le tabagisme doivent également faire l'objet d'études spécifiques. De plus, à l'échelle moléculaire, les mécanismes d'action du tabac sont décrits sur les cellules saines mais de façon insuffisante sur les cellules cancéreuses présentant des profils génétiques différents et divers. Les études sur la croissance tumorale et les mécanismes liés à la dissémination des cellules tumorales sont nécessaires pour mieux appréhender le rôle du tabac sur la progression tumorale.

Annexe 1 : tableaux récapitulatifs présentant les résultats par localisation de cancer

Définitions : non-fumeurs : patients n'ayant jamais fumé/ anciens fumeurs : patients ayant arrêté de fumer avant le diagnostic du cancer/ arrêt postdiagnostique : patients ayant arrêté a posteriori du diagnostic de cancer

NS : résultats non significatif / S : résultats significatifs

CANCER DU SEIN	Principales conclusions	Principales références
Mortalité globale :	plus élevée chez les fumeuses / non-fumeuses (anciennes fumeuses/ non fumeuses : NS ou à la limite de la significativité) relation dose-effet (nbr cig./jour, durée du tabagisme, paquet-année) plus élevée pour les fumeuses/ anciennes fumeuses	Savig et al. (2007), Holmes et al. (2007), Hellmann et al. (2010), Braithwaite et al. (2012), Warren et al. (2013), Pierce et al. (2014), Bérubé et al. (2014) Bérubé et al. (2014), Pierce et al. (2014), Holmes et al. (2007) Warren et al. (2013)
Mortalité par cancer :	plus élevée chez les fumeuses / non-fumeuses (anciennes fumeuses/ non fumeuses : NS ou à la limite de la significativité) effet dose observé (nbr cig./jour, durée du tabagisme, paquet-année) plus élevée pour les fumeuses/ anciennes fumeuses	Braithwaite et al. (2012), Warren et al. (2013), Pierce et al. (2014), Bjerkaas et al. (2014) Méta-analyse de Bérubé et al. (2014) (HR=1,33 (1,12-1,58)), Pierce et al. (2014) Warren et al. (2013)
Récidive :	plus élevée chez les fumeuses / non-fumeuses relation dose-effet (paquet-année)	Pierce et al. (2014)(HR=1,41 (1,16-1,71))
Second cancer primitif :	risque plus élevé pour les fumeuses/non-fumeuses effet synergique irradiation/tabagisme sur le risque de cancer du poumon	Ricceri et al. (2015) Prochazka et al. (2005), Ford et al. (2003), Kaufman et al. (2008), Neugut et al. (1994)
Risques per et postopératoires :	plus élevés pour les fumeuses/non-fumeuses au moment de la chirurgie : complications liées à la cicatrisation (infection du site opératoire, cicatrisation de la plaie), complications et échec de la reconstruction	Sorensen et al. (2002), McCarthy et al. (2008), Angarita et al. (2011), De Blacam et al. (2012), davis et al. (2013), Xue et al. (2013)
Risques associés à la radiothérapie :	plus élevés pour les fumeuses/non-fumeuses au moment de la radiothérapie : toxicité cutanée, talengectasia (en postchirurgie) et cardiotoxicité (insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde) Cancer du poumon radio-induit (cf. second cancer primitif)	Lilla et al. (2007), Kraus- Tiefenbacher et al. (2012), Sharp et al. (2013), Hooning et al. (2007)
Qualité de vie :	Les patients abstinents ont des scores de qualité de vie intermédiaires entre fumeurs et non-fumeurs (vitalité, fonctionnement physique, santé mentale, rôle émotionnel) Le tabagisme est associé à des douleurs plus intenses	Jang et al. (2011) Ditre et al. (2011)

CANCER DU POUMON*	Principales conclusions	Principales références
*Les cancers du poumon des patients n'ayant jamais fumé présentent des caractéristiques cliniques particulières en comparaison aux cancers des fumeurs notamment en termes de pronostic. Il a donc été choisi de restreindre l'analyse, pour cette localisation, aux comparaisons entre patients fumeurs, anciens fumeurs ou abstinents (arrêt postdiagnostic).		
Mortalité globale :	CPNPC (stades localisés): plus élevée pour les fumeurs/anciens fumeurs CPNPC et CPPC (stades localisés) : plus élevée pour les fumeurs/ arrêt postdiagnostic CPPC (stades plus avancés) : Fumeurs/ anciens fumeurs : résultats non homogènes Sans distinction de sous-types histologiques ni de stades : plus élevée pour les fumeurs/ anciens fumeurs (arrêt supérieur à 1 an ou dans l'année précédant le diagnostic) Plus élevée pour les fumeurs/ arrêt postdiagnostic	Zhou et al. (2006), Mulligan et al. (2006), Poullis et al. (2013) Méta-analyse Parsons et al. (2010) (cf. Sardari-Nia et al. (2005) (HR=2,94 (1,15-7,54), Videtic et al. (2005) (HR= 1,86 (1,33-2,59)), Chen et al. (2010)) Ferketich et al. (2013), Pirker et al. (2012) Warren et al. (2013) Tao et al. (2013)
Mortalité spécifique par cancer :	Sans distinction de sous-types histologiques et de stades: plus élevée pour les fumeurs/anciens fumeurs	Warren et al. (2013)
Récidive :	CPNPC et CPPC (stades localisés): Plus élevé pour les fumeurs/ arrêt postdiagnostic	Méta-analyse Parsons et al. (2010) (cf. Sadari-Nia (2005) (HR= 1,86 (1,01-3,41) et Videtic et al. (2003) (HR= 1,26 (1,06-1,50))
Second cancer primitif :	CPNPC (stades localisés): Fumeurs/ arrêt postdiagnostic : NS CPPC (stades localisés): Risque plus élevé pour les fumeurs/ arrêt postdiagnostic Effet synergique irradiation/tabagisme sur le risque de second cancer du poumon	Méta-analyse Parsons et al. (2010) Méta-analyse Parsons et al. (2010) (cf. Kawahara et al. (1998)), Richardson et al. (1993), Tucker et al. (1997)
Risques per et postopératoires :	Plus élevés pour les fumeurs/anciens fumeurs (complications pulmonaires et durée d'hospitalisation) Bénéfice de l'arrêt tabagique en amont de l'intervention (complications pulmonaires)	Takamochi et al. (2011), Endoh et al. (2013), Gajdos et al. (2012) Nakagawa et al. (2001), Vaporciyan et al. (2002), Sardari et al. (2005), Mason et al. (2009)
Qualité de vie :	stades localisés et avancés : L'arrêt tabagique permet d'obtenir des scores de qualité de vie intermédiaires entre ceux des fumeurs et des non-fumeurs (qualité de vie globale, appétit, fatigue, toux, essoufflement, activités courantes, détresse symptomatique), et de meilleurs scores de « performance statut » à 6 et 12 mois - stades avancés (III-IV) : Le tabagisme est associé à une fréquence plus importante de douleurs sévères	Revue de Rowland, Eiser et al. (2012), Revue de McDonnell, Bullock et al. (2014) Revue de Poghosyan et al. (2013)(incluant Balduyck et al. (2011)) Garces et al. (2004), Chen et al. (2012), Baser et al. (2006) Daniel et al. (2009), Gonzalez et al. (2014),Ditre et al. (2011)

CANCER DES VADS*	Principales conclusions	Principales références
*Les cancers des VADS des patients n'ayant jamais fumé présentent des caractéristiques cliniques particulières en comparaison aux cancers des fumeurs notamment en termes de pronostic. Il a ainsi été choisi de restreindre l'analyse aux comparaisons entre patients fumeurs, anciens fumeurs ou abstinentes (arrêt postdiagnostic).		
Mortalité globale :	stades précoces ou tous stades : plus élevée pour les fumeurs/ anciens fumeurs : 3 études S et 1 NS plus élevée pour les fumeurs/ arrêt postdiagnostic : 4 études S et 1 étude NS stades avancés : plus élevée pour les fumeurs/anciens fumeurs Réponse dose-effet Fumer oui/non pendant le traitement par radiothérapie: 1 étude significative et 1 étude NS	Fortin et al. (2009), Khuri et al. (2006), Hong et al. (2012), Warren et al. (2013) Mayne et al. (2009), Al-Mamgami et al. (2014), Hilgert et al. (2009), Chen et al. (2011), Jerjes et al. (2012) Gillison et al. (2012), Browman et al. (1993) Browman et al. (2002), Gillison et al. (2012)
Mortalité spécifique par cancer/survie sans progression/survie sans récidive :	Fumeurs/anciens fumeurs : résultats non homogènes	Gillison et al. (2012), Warren et al. (2013), Khuri et al. (2006), Maxwell et al. (2010), Hong et al. (2012)
Second cancer primitif :	Risque plus élevé pour les fumeurs/anciens fumeurs	Day et al. (1994), Khuri et al. (2006), Do et al. (2004), Chen et al. (2011)
Risques per et postopératoires :	L'arrêt tabagique en amont de l'intervention réduit les complications liées à la cicatrisation	Kuri et al. (2005)
Risques associés à la radiothérapie :	Fumer oui/non pendant le traitement : plus de dégradation de la qualité vocale, de persistance de mucite, d'œdème, de fibrose, d'induration sévère et de nécrose à long terme, d'hospitalisations pendant le traitement	Rugg et al. (1990), Van der Voet et al. (1998), Hocevar-Boltezar et al. (2009), Arrêt postdiagnostic : Zevallos et al. (2009), Chen et al. (2011), Al-Mamgami et al. (2014)
Qualité de vie :	- Stades localisés et avancés : L'arrêt tabagique permet d'obtenir des scores de qualité de vie intermédiaires entre ceux des fumeurs et des non-fumeurs (fonctionnement physique, cognitif, perte d'appétit, perte de poids...) Le tabagisme est associé à de plus fortes douleurs ressenties par les patients (douleur générales et orales)	Duffy et al. (2002 et 2007), Gritz et al. (1999), Jensen et al. (2007) Logan et al. (2010)

CANCER DE LA PROSTATE	Principales conclusions	Principales références
Mortalité globale :	plus élevée pour les fumeurs / non-fumeurs plus élevé pour les anciens fumeurs/ non-fumeurs mais valeurs inférieures à la comparaison fumeurs/non-fumeurs	Pickles et al. (2004), Merrick et al. (2006), Bittner et al. (2008), Taira et al. (2011), Kenfield et al. (2011), Moreira et al. (2014)
Mortalité spécifique :	fumeurs / non-fumeurs : résultats non homogènes anciens fumeurs/ non-fumeurs : NS relation dose-effet	Pickles et al. (2004), Merrick et al. (2006), Kenfield et al. (2011), Islami et al. (2014), Steinberger et al. (2014) Islami et al. (2014)
Récidive :	plus élevée chez les fumeurs / non-fumeurs (avec anciens fumeurs/ non-fumeurs : NS)	Merrick et al. (2006), Kenfield et al. (2011), Joshi et al. (2011), Moriera et al. (2014), Steinberger et al. (2014), Pickles et al. (2004)
Mortalité par maladies cardiovasculaires :	plus élevée chez les fumeurs / non-fumeurs (avec anciens fumeurs/ non-fumeurs : NS)	Bittner et al. (2008), Kenfield et al. (2011)
Risques associés à la radiothérapie :	Fumer pendant un traitement par irradiation pelvienne augmente les symptômes intestinaux et les toxicités rectales (diarrhée, incontinence, ...)	Wedlake et al. (2010), Alsadius et al. (2011)

CANCER COLORECTAL	Principales conclusions	Principales références
Mortalité globale :	plus élevée chez les fumeurs / non-fumeurs (avec anciens fumeurs/ non-fumeurs : NS) relation dose-effet	Méta-analyse de Walter et al. (2014) (HR= 1,26 (1,15-1,37)) Phipps et al. (2013)
Mortalité spécifique :	plus élevée chez les fumeurs / non-fumeurs (avec anciens fumeurs/ non-fumeurs : NS) relation dose-effet	Parajuli et al. (2014), Yang et al. (2015) Phipps et al. (2013), Parajuli et al. (2014)
Risques per et postopératoires :	Fumeurs/anciens fumeurs : augmentation de la durée d'hospitalisation, du risque de complications pulmonaires et de la mortalité à 1 an	Gajdos et al. (2012)
Risques associés à la radiothérapie :	Fumer pendant un traitement par irradiation pelvienne augmente les symptômes intestinaux	Wedlake et al. (2010)
Qualité de vie :	Les patients abstinents ont des scores de qualité de vie intermédiaires entre fumeurs et non-fumeurs (vitalité, fonctionnement physique, santé mentale, rôle émotionnel) Le tabagisme est associé à de plus fortes douleurs ressenties par les patients (douleur générales et orales)	Jang et al. (2011) Logan et al. (2010)

Annexe 2 : Requête bibliographique complémentaire pour analyser les effets de la poursuite du tabagisme chez les patients atteints de cancer

Les articles qui traitaient de l'impact clinique du tabagisme actif postdiagnostique chez des patients atteints de cancer ont été sélectionnés et retenus à partir d'une recherche bibliographique effectuée sur Medline, Embase, la BDSP et la Cochrane, sur six critères différents : survie globale, survie spécifique, survie sans progression/contrôle de la maladie/récidive, toxicités des traitements des traitements, risque de cancer second cancer primitif, qualité de vie et sans limite de date.

Les algorithmes de recherche étaient les suivants :

- Algorithme pubmed

(cancer*[ti] OR tumor*[ti] OR tumour*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignanc*[ti] OR malignit*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR carcinoma*[ti] OR chondrosarcoma[ti] OR ependymoma[ti] OR glioma[ti] OR leukemia[ti] OR leukaemia[ti] OR liposarcoma[ti] OR lymphoma[ti] OR melanoma[ti] OR meningioma[ti] OR mesothelioma[ti] OR myeloma[ti] OR neuroblastoma[ti] OR oligodendroglioma[ti] OR retinoblastoma[ti] OR sarcoma[ti] OR angiosarcoma[ti] OR leiomyosarcoma[ti] OR rhabdomyosarcoma[ti])

AND

(tobacco[ti] OR smoking[ti] OR smoker*[ti] OR water pipe[ti] OR cigar*[ti] OR hookah[ti] OR narghile[ti] OR shisha[ti] OR snus[ti] OR snuff[ti]) NOT ("non-smokers"[ti] OR "never smoker"[ti])

AND

(treatment*[tiab] OR therap*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR radiotherap*[tiab] OR chemoradiotherap*[tiab] OR chemoradiation[tiab] OR surgery[tiab] OR excision[tiab] OR dissection[tiab] OR resection[tiab] OR ablation[tiab] OR ablatherap*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR radioimmunotherap*[tiab] OR radio-immunotherap*[tiab] OR chemoimmunotherap*[tiab] OR chemo-immunotherap*[tiab] OR targeted therap*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR biochemotherap*[tiab] OR ultrasound therapy[tiab] OR hormonotherap*[tiab] OR hormone therapy[tiab] OR anti-androgen treatment[tiab] OR antiandrogen treatment[tiab] OR androgen deprivation therapy[tiab] OR HRT[tiab] OR herceptin[tiab] OR retuximab[tiab] OR erlotinib[tiab] OR gfitinib[tiab] OR herbitux[tiab] OR ipilimumab[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR cetuximab[tiab] OR trastuzumab[tiab] OR abiraterone[tiab] OR panitumumab[tiab] vemurafenib[tiab] OR sorafenib[tiab] OR sunitinib[tiab] OR dasatinib[tiab])

OR

infection*[tiab] OR septic[tiab] OR sepsis[tiab] OR bacteremia[tiab] OR complication*[tiab] OR thrombosis[tiab] OR thromboembolism[tiab] OR occlusion[tiab] OR embolism[tiab] OR toxicity[tiab] OR second effect[tiab] OR cicatrisation[tiab] OR lymphoedeme[tiab]

OR

((patient*[tiab] OR survivor*[tiab]) AND (prognosis[tiab] OR survival [tiab] OR mortality[tiab] OR recurrence[tiab] OR relaps*[tiab] OR second primary cancer[tiab] OR second cancer[tiab] OR second malign*[tiab]))

OR

quality of life[tiab] OR life quality[tiab] OR pain[tiab] OR depression[tiab] OR depressive symptom*[tiab] OR anxiety[tiab] OR stress[tiab] OR mental health[tiab] OR distress[tiab] OR fatigue[tiab] OR sleeping[tiab] OR physical abilit*[tiab] OR physical capacit*[tiab] OR mobilit*[tiab] OR handicap[tiab] OR disabilit*[tiab] OR pain[tiab] OR well being[tiab] OR sexuality[tiab] OR psychological[tiab] OR psychosocial[tiab] OR social functions[tiab] OR body image[tiab] OR self esteem[tiab])

Filters: Abstract available; English; French

- Algorithme EMBASE

(cancer*:ti OR tumor*:ti OR tumour*:ti OR neoplas*:ti OR malignanc*:ti OR malignit*:ti OR adenocarcinoma*:ti OR carcinoma*:ti OR chondrosarcoma:ti OR ependymoma:ti OR glioma:ti OR leukemia:ti OR leukaemia:ti OR liposarcoma:ti OR lymphoma:ti OR melanoma:ti OR meningioma:ti OR mesothelioma:ti OR myeloma:ti OR neuroblastoma:ti OR oligodendroglioma:ti OR retinoblastoma:ti OR sarcoma:ti OR angiosarcoma:ti OR leiomyosarcoma:ti OR rhabdomyosarcoma:ti)

AND

(tobacco:ti OR smoking:ti OR smoker*:ti OR "water pipe":ti OR cigar*:ti OR hookah:ti OR narghile:ti OR shisha:ti OR snus:ti OR snuff:ti) NOT ("non-smokers":ti OR "never smoker":ti)

AND

(impact:ti OR outcomes:ti OR result*:ti OR effectiveness:ti OR efficiency:ti OR efficacy:ti OR predictor*:ti OR complication*:ti OR "adverse events":ti OR survival:ti OR mortality:ti OR "response rate":ti)

AND (treatment*:ti,ab OR therap*:ti,ab OR chemotherap*:ti,ab OR radiotherap*:ti,ab OR chemoradiotherap*:ti,ab OR chemoradiation:ti,ab OR surgery:ti,ab OR excision:ti,ab OR dissection:ti,ab OR resection:ti,ab OR ablation:ti,ab OR ablatherap*:ti,ab OR immunotherap*:ti,ab OR radioimmunotherap*:ti,ab OR chemoimmunotherap*:ti,ab OR "targeted therapy":ti,ab OR "targeted therapies":ti,ab OR biotherap*:ti,ab OR biochemotherap*:ti,ab OR "ultrasound therapy":ti,ab OR hormonotherap*:ti,ab OR "hormone therapy":ti,ab OR "anti-androgen treatment":ti,ab OR "antiandrogen treatment":ti,ab OR "androgen deprivation therapy":ti,ab OR HRT:ti,ab OR herceptin:ti,ab OR retuximab:ti,ab OR erlotinib:ti,ab OR giffitinib:ti,ab OR herbitux:ti,ab OR ipilimumab:ti,ab OR bevacizumab:ti,ab OR cetuximab:ti,ab OR trastuzumab:ti,ab OR abiraterone:ti,ab OR panitumumab:ti,ab vemurafenib:ti,ab OR sorafenib:ti,ab OR sunitinib:ti,ab OR dasatinib:ti,ab OR infection*:ti,ab OR septic:ti,ab OR sepsis:ti,ab OR bacteremia:ti,ab OR complication*:ti,ab OR thrombosis:ti,ab OR thromboembolism:ti,ab OR occlusion:ti,ab OR embolism:ti,ab toxicity:ti,ab OR second effect:ti,ab OR cicatrisation:ti,ab OR lymphoedeme:ti,ab OR ((patient*:ti,ab OR survivor*:ti,ab) AND (prognosis:ti,ab OR survival:ti,ab OR mortality:ti,ab OR recurrence:ti,ab OR relaps*:ti,ab OR "second primary cancer":ti,ab OR "second cancer":ti,ab)) OR "quality of life":ti,ab OR "life quality":ti,ab OR pain:ti,ab OR depression:ti,ab OR "depressive symptom":ti,ab OR "depressive symptoms":ti,ab OR anxiety:ti,ab OR stress:ti,ab OR "mental health":ti,ab OR distress:ti,ab OR fatigue:ti,ab OR sleeping:ti,ab OR "physical abilities":ti,ab OR "physical ability":ti,ab OR "physical capacity":ti,ab OR "physical capacities":ti,ab OR mobilit*:ti,ab OR handicap:ti,ab OR disabilit*:ti,ab OR pain:ti,ab OR "well being":ti,ab OR sexuality:ti,ab OR psychological:ti,ab OR psychosocial:ti,ab OR "social functions":ti,ab OR "body image":ti,ab OR "self esteem":ti,ab)

- Algorithme COCHRANE

cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignanc* OR malignit* OR adenocarcinoma* OR carcinoma* OR chondrosarcoma OR ependymoma OR glioma OR leukemia OR leukaemia OR liposarcoma OR lymphoma OR melanoma OR meningioma OR mesothelioma OR myeloma OR neuroblastoma OR oligodendroglioma OR retinoblastoma OR sarcoma OR angiosarcoma OR leiomyosarcoma OR rhabdomyosarcoma in Record Title AND tobacco OR smoking OR smoker* OR water pipe OR cigar* OR hookah OR narghile OR shisha OR snus OR snuff in Record Title and outcomes OR impact OR result* OR effectiveness OR efficiency OR efficacy OR predictor* OR complication* OR adverse events OR survival OR mortality OR response rate in Record Title

- Algorithme BDSP

TypDoc=(ARTICLE OR FASCICULE) Mcl=([cancer] [Consommation tabac])

À partir des résultats de la recherche bibliographique réalisée en avril 2014, sur les bases Medline, Embase, Base de Données en Santé Publique et Cochrane Library, une présélection des documents est effectuée à partir des titres et résumés des articles selon les critères de sélection suivants :

- La population de l'étude est bien constituée de patients atteints de cancer
- Le facteur de risque étudié est la consommation de tabac

Un corpus documentaire de 315 articles est constitué au terme de cette étape.

Après avoir récupéré les articles présélectionnés en version intégrale, la sélection s'effectue selon la pertinence de l'étude au vu de l'objectif et du niveau de preuve de l'étude. Les documents sont ainsi soit exclus, soit inclus dans l'analyse finale.

Au total, 109 articles ont été inclus par cette requête dans la revue de la littérature.

Les références citées dans chaque article ont été systématiquement revues manuellement à la recherche de références importantes qui auraient été omises dans l'analyse principale.

DEUXIÈME PARTIE

Arrêt de la consommation de tabac chez les patients atteints de cancer - Synthèse des données observationnelles et des études d'intervention d'accompagnement à l'arrêt

La systématisation de l'aide à l'arrêt du tabac pour les patients atteints de cancer, action 8.4 du plan cancer 2014-2019, nécessite un changement de pratiques cliniques et une réelle implication de tous les professionnels de santé intervenant à un moment ou à un autre de la prise en charge du patient atteint de cancer. Des recommandations de sevrage tabagique pour la population générale de fumeurs existent et sont définies, en France, par la Haute Autorité de Santé (2013). En s'appuyant sur les principes et méthodes validées par ces recommandations, il reste à préciser les modalités spécifiques de l'accompagnement au sevrage des patients atteints de cancer pour que celles-ci soient adaptées aux profils des patients et aux spécificités de l'organisation des prises en charge en cancérologie.

1. Enseignements des études observationnelles

D'après les résultats de l'enquête VICAN2 (« la vie deux ans après un diagnostic de cancer ») réalisée en France auprès de plus de 4 439 patients ayant eu un diagnostic de cancer (13 localisations différentes), 21,8 % des personnes déclarent une consommation de tabac dans l'année précédant le diagnostic (INCa 2014). Parmi eux, 63,2 % fumaient toujours au moment de l'enquête c'est-à-dire **2 ans après le diagnostic**, tandis que **36,8 % avaient arrêté de fumer**. Toutefois, le taux d'arrêt varie fortement en fonction de la localisation du cancer allant de 68,9 % et 66,3 % pour les patients atteints respectivement d'un cancer du poumon et des VADS à seulement 11,4 %, 20,0 % et 26,4 % pour les patients atteints respectivement d'un mélanome, d'un cancer du col de l'utérus ou d'un cancer du sein (cf. figure 5).

Figure 5 Arrêt du tabac chez les patients selon la localisation de leur cancer dans l'enquête VICAN2

Localisations	% de patients déclarant être abstinents 2 ans après le diagnostic de cancer
Poumon	68,9
VADS	66,3
Rein	48,0
Vessie	42,0
Corps de l'utérus	37,5
LMNH	33,3
Côlon-rectum	31,6
Thyroïde	26,7
Sein	26,4
Prostate	23,9
Col de l'utérus	20,0
Mélanome	11,4
Total	36,8

VADS : voies aérodigestives supérieures, LMNH : lymphome malin non hodgkinien

Des taux comparables d'arrêt ont été observés à partir de plusieurs cohortes américaines de patients (Tseng, Lin et al. 2012)(Warren, Kasza et al. 2013)(Westmaas, Newton et al. 2015).

L'étude de Westmaas et al. (2015), à partir des données de 12 000 fumeurs appartenant à une cohorte sans diagnostic de cancer à l'inclusion, montre que le taux d'arrêt du tabac est supérieur pour ceux ayant eu un diagnostic de cancer pendant la période du suivi de la cohorte (31 % *versus* 19 %) (Westmaas, Newton et al. 2015).

Ajouté à cela, 70 % des enquêtés, de l'étude VICAN2, étaient en accord avec l'assertion suivante : « pour gagner quelques années de vie, je suis prêt à me priver de certains plaisirs de l'existence, comme trop manger, boire de l'alcool ou fumer » (INCa 2014) renforçant l'idée que l'annonce du cancer puisse représenter pour les patients un moment propice à des changements de comportements et à l'adoption d'un mode de vie protecteur.

La dynamique des taux d'abstinence tabagique montre un effet important des premiers moments de la prise en charge sur l'arrêt tabagique suggérant la nécessité d'intervenir très précocement dans le parcours du patient atteint de cancer (Bellizzi, Rowland et al. 2005)(Walker, Vidrine et al. 2006)(Gritz, Carr et al. 1993).

Il semble qu'avant le diagnostic de cancer lui-même, la suspicion d'un cancer représente déjà un moment opportun pour modifier ses comportements à risque et notamment de consommation tabagique. L'étude de Tang et al. montre en effet, que discuter de l'arrêt du tabac avec les patients qui ont une suspicion de cancer des VADS augmente les chances de diminution de la consommation de tabac et permet ainsi de faciliter le processus vers l'arrêt (Tang, Oakley et al. 2014).

Si de nombreux patients continuent de fumer après un diagnostic de cancer, la survenue d'un cancer semble représenter pour beaucoup de patients une rupture dans leur histoire tabagique. Les moments suivants l'annonce d'un diagnostic de cancer apparaissent ainsi propices à la sensibilisation et à l'accompagnement des patients dans une démarche d'arrêt tabagique (McBride, 2003) (Demark-Wahnefried, Pinto et al. 2006)(Gritz, Fingeret et al. 2006).

Plusieurs études ont cherché à identifier les facteurs associés à l'arrêt ou à la poursuite du tabagisme après un diagnostic. Intégrer dans la prise en charge en cancérologie le repérage du tabagisme et l'accompagnement à l'arrêt pour les patients fumeurs tic de cancer. Dans l'étude VICAN2 les facteurs suivants sont associés à l'arrêt : être de sexe masculin, se déclarer satisfait de ses conditions de logement, jouir d'une bonne qualité de vie mentale, être atteint d'un cancer du poumon ou des voies aérodigestives (VADS) (VICAN 2, 2014). De même, l'étude de Berg et al. (2013), reposant sur une cohorte de patients atteints de cancers fortement liés à une consommation de tabac, a mis en évidence plusieurs facteurs affectant le taux d'arrêt à un an dans une étude transversale sur 139 patients. Les analyses quantitatives ont montré que les patients qui continuent de fumer sont plus souvent ceux atteints de cancers autres que poumon et VADS (OR=11,21, 2,85-44,02), et ceux présentant des symptômes dépressifs (OR=1,25, 1,08-1,45). Une étude transversale sur l'arrêt à 7 jours, à partir d'une cohorte de patients atteints de cancer du poumon et des VADS, retrouvait l'anxiété et la dépression comme facteurs négativement associés à l'arrêt (Cooley, 2012). L'étude de Hawari et al. (2012) réalisée à partir de 156 patients atteints de cancers de localisations différentes souligne le rôle du stress comme première cause d'échec de l'arrêt chez les patients (Hawari, 2012). L'étude de Schnoll et al. (2011), met également en évidence les facteurs suivant comme associés à une moins forte probabilité de sevrage : âge (plus jeune), genre (femmes), localisation du cancer (moins associée au tabac) (Schnoll, Martinez et al. 2011). **En résumé, les patients atteints d'un cancer autre que poumon ou VADS, les femmes, les patients les plus jeunes et ceux présentant des symptômes anxio-dépressifs représentent des groupes à risque de ne pas arrêter de fumer après un diagnostic de cancer et sur lesquels une attention particulière doit être portée.**

Une partie qualitative de l'étude de Berg et al. (2013), qui repose sur 21 entretiens qualitatifs menés auprès de patients, a permis d'identifier des éléments motivationnels pour l'arrêt tels que la survenue du cancer, un conseil d'arrêt délivré par le médecin, l'influence sociale ainsi que des barrières telles que le désespoir ressenti, le stress et l'addiction au tabac. Une autre étude qualitative basée sur des entretiens semi directifs menés auprès de 40 patients chinois ayant eu un cancer et qui étaient tous fumeurs au moment du diagnostic, montre que ceux qui ont continué à fumer sur-dimensionnent les barrières à l'arrêt par rapport aux bénéfices attendus tandis que ceux qui ont arrêté ont tendance à percevoir les bénéfices de l'arrêt plus que les barrières au

sevrage (Li, Chan et al. 2014). Le frein à l'arrêt le plus fréquemment retrouvé chez les fumeurs est la perception de ne pas tirer de bénéfice d'un éventuel arrêt. L'idée fautive la plus répandue est que leur corps serait désensibilisé vis-à-vis de la toxicité au tabac étant donné la durée importante de leur tabagisme. Ils pensent souvent que le fait de continuer à fumer ne va pas affecter plus leur santé que ce qui n'est déjà fait. Le fait de fumer peut être perçu comme un réconfort psychologique qu'il ne faut pas perdre. Ceux qui ont arrêté pensent plus souvent qu'il existe une relation entre leur tabagisme et leur maladie, que l'arrêt sera bénéfique pour le traitement de leur cancer et que le succès de leur arrêt est en lien avec une aide de l'entourage. **Ainsi, il apparaît important de mieux connaître les représentations et les réticences des patients atteints de cancer vis-à-vis de l'arrêt du tabac. Ces premières études pointent du doigt la nécessité de transmettre aux patients fumeurs une information qui contrecarre certaines représentations erronées notamment le fait qu'il n'y ait aucun bénéfice à s'arrêter après un diagnostic de cancer, que leur corps puisse être désensibilisé à la toxicité du tabac, que le tabac soit une source de réconfort psychologique et que leur addiction ne puisse pas être soulagée par des techniques médicamenteuses efficaces. Il apparaît nécessaire qu'il y ait une grande implication des professionnels de santé dans ce sens. Il est important de noter que l'entourage semble jouer également une place importante dans la réussite ou dans l'échec et qu'une sensibilisation (voir un accompagnement au sevrage tabagique si nécessaire) des aidants pourrait être à envisager.**

A noter que dans le contexte du cancer, il semble exister une sous déclaration de la consommation de tabac par les patients. Ceci a été rapporté par plusieurs études qui ont corrélié l'abstinence déclarée aux résultats de tests biochimiques de confirmation (Warren, Arnold et al. 2012)(Morales, Romano et al. 2013). L'étude de Morales et al. menée auprès de 33 patients ayant reçu récemment un diagnostic de cancer (77 cancers du poumon, 77 cancers du sein, et 79 cancers de la prostate) met en évidence que parmi les patients se déclarant « abstinents récents » (abstinent depuis moins d'un an avant le diagnostic), 34,5 % avaient des résultats de tests biochimiques qui ne confirmaient pas cette abstinence. Une telle divergence entre déclaration et résultat des tests biochimiques n'était retrouvée que chez 2,8 % des patients se déclarant anciens fumeurs depuis plus d'un an. Les patients les plus sujets à sous déclarer leur consommation, dans cette étude, sont ceux atteints de cancer du poumon (Morales, Romano et al. 2013).

2. Revue de la littérature des études d'intervention

2.1 Méthodologie

■ Recherche bibliographique

La revue de la littérature des études portant sur le sujet a été réalisée en mai 2014 sur des bases de données scientifiques sans limites de date (Medline, Embase, Base de Données en Santé Publique, Cochrane Library, PASCAL, CINHALL et FRANCIS). Une actualisation de la requête dans Medline a été réalisée en août 2015.

Figure 6 Algorithmes de recherche utilisés

Algorithme pubmed
Search ((((((Cessation*[ti] OR Discontinuation[ti] OR substitution[ti] OR reduc*[ti] OR quit*[ti] OR aid*[ti] OR help*[ti] OR accompagnement*[ti] OR support*[ti] OR assistance*[ti] OR intervention*[ti] OR program*[ti] OR treatment*[ti] OR therap*[ti] OR sensitization[ti] OR sensibilisation[ti] OR communication[ti] OR information*[ti] OR advice[ti] OR NRT[ti] OR conseil*[ti] OR nicotine[ti]))) AND AND (((tobacco[ti] OR smoking[ti] OR smoker*[ti] OR water pipe[ti] OR cigar*[ti] OR hookah[ti] OR narghile[ti] OR shisha[ti] OR snus[ti] OR snuff[ti]))) AND AND ((cancer*[ti] OR tumor*[ti] OR tumour*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignanc*[ti] OR malignit*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR carcinoma*[ti] OR chondrosarcoma[ti] OR ependymoma[ti] OR glioma[ti] OR leukemia[ti] OR leukaemia[ti] OR liposarcoma[ti] OR lymphoma[ti] OR melanoma[ti] OR meningioma[ti] OR mesothelioma[ti] OR myeloma[ti] OR neuroblastoma[ti] OR oligodendroglioma[ti] OR retinoblastoma[ti] OR sarcoma[ti] OR angiosarcoma[ti] OR leiomyosarcoma[ti] OR rhabdomyosarcoma[ti]))) AND AND ((patient*[tiab] OR survivor*[tiab]))

Filters: Abstract available; English; French

Algorithme EMBASE

(((((Cessation*:ti OR Discontinuation:ti OR substitution:ti OR reduc*:ti OR quit*:ti OR aid*:ti OR help*:ti OR accompagnement*:ti OR support*:ti OR assistance*:ti OR intervention*:ti OR program*:ti OR treatment*:ti OR therap*:ti OR sensitization:ti OR sensibilisation:ti OR communication:ti OR information*:ti OR advice:ti OR NRT:ti OR conseil*:ti OR nicotine:ti))))

AND

((((tobacco:ti OR smoking:ti OR smoker*:ti OR water pipe:ti OR cigar*:ti OR hookah:ti OR narghile:ti OR shisha:ti OR snus:ti OR snuff:ti))))

AND

((cancer*:ti OR tumor*:ti OR tumour*:ti OR neoplas*:ti OR malignanc*:ti OR malignit*:ti OR adenocarcinoma*:ti OR carcinoma*:ti OR chondrosarcoma:ti OR ependymoma:ti OR glioma:ti OR leukemia:ti OR leukaemia:ti OR liposarcoma:ti OR lymphoma:ti OR melanoma:ti OR meningioma:ti OR mesothelioma:ti OR myeloma:ti OR neuroblastoma:ti OR oligodendroglioma:ti OR retinoblastoma:ti OR sarcoma:ti OR angiosarcoma:ti OR leiomyosarcoma:ti OR rhabdomyosarcoma:ti))

AND

((patient*:tiab OR survivor*:tiab))

Algorithme COCHRANE

cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignanc* OR malignit* OR adenocarcinoma* OR carcinoma* OR chondrosarcoma OR ependymoma OR glioma OR leukemia OR leukaemia OR liposarcoma OR lymphoma OR melanoma OR meningioma OR mesothelioma OR myeloma OR neuroblastoma OR oligodendroglioma OR retinoblastoma OR sarcoma OR angiosarcoma OR leiomyosarcoma OR rhabdomyosarcoma in Record Title and tobacco OR smoking OR smoker* OR water pipe OR cigar* OR hookah OR narghile OR shisha OR snus OR snuff in Record Title and outcomes OR impact OR result* OR effectiveness OR efficiency OR efficacy OR predictor* OR complication* OR adverse events OR survival OR mortality OR response rate in Record Title and Cessation* OR Discontinuation OR substitution OR reduc* OR quit* OR aid* OR help* OR accompagnement* OR support* OR assistance* OR intervention* OR program* OR treatment* OR therap* OR sensitization OR sensibilisation OR communication OR information* OR advice OR NRT OR conseil* OR nicotine in Record Title

Algorithme BDSP

TypDoc=(ARTICLE OR FASCICULE) Mcl=([cancer] [Consommation tabac])

Algorithme CINHAL / FRANCIS / PASCAL

TI (Cessation* OR Discontinuation OR substitution OR reduc* OR quit* OR aid* OR help* OR accompagnement* OR support* OR assistance* OR intervention* OR program* OR treatment* OR therap* OR sensitization OR sensibilisation OR communication OR information* OR advice OR NRT OR conseil* OR nicotine) AND TI (tobacco OR smoking OR smoker* OR water pipe OR cigar* OR hookah OR narghile OR shisha OR snus OR snuff) AND TI (cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignanc* OR malignit* OR adenocarcinoma* OR carcinoma* OR chondrosarcoma OR ependymoma OR glioma OR leukemia OR leukaemia OR liposarcoma OR lymphoma OR melanoma OR meningioma OR mesothelioma OR myeloma OR neuroblastoma OR oligodendroglioma OR retinoblastoma OR sarcoma OR angiosarcoma OR leiomyosarcoma OR rhabdomyosarcoma) AND TI (patient* OR survivor*)

Sur la base des résultats de la recherche bibliographique, une présélection des documents a été effectuée à partir des titres et résumés des articles selon les critères de sélection suivants :

- la population de l'étude est bien constituée de patients atteints de cancers
- l'intervention étudiée a bien pour objectif de sensibiliser ou d'accompagner les patients au sevrage tabagique

- l'étude présente une mesure d'impact.

Un corpus documentaire de 112 articles a été constitué au terme de cette étape.

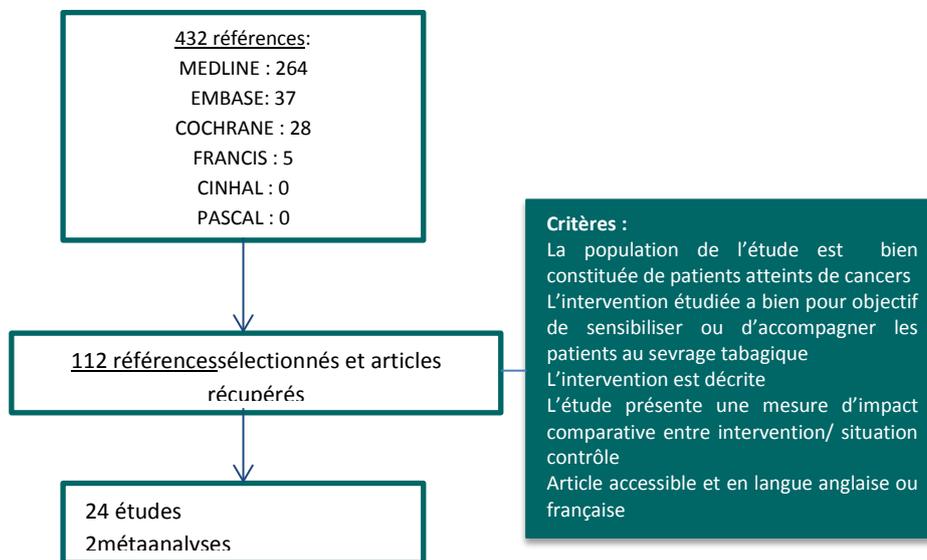
■ Méthode de sélection des articles

Les documents à analyser ont été sélectionnés à partir du corpus documentaire constitué lors de la revue de littérature.

Après avoir récupéré les articles présélectionnés en version intégrale, la sélection s'est effectuée selon la pertinence de l'étude au vu des critères d'analyse définis (cf. encadré de la figure 3). Les documents sont ainsi soit exclus, soit inclus dans l'analyse finale.

Les références citées dans chaque article ont été systématiquement revues manuellement à la recherche de références importantes qui auraient été omises dans l'analyse principale.

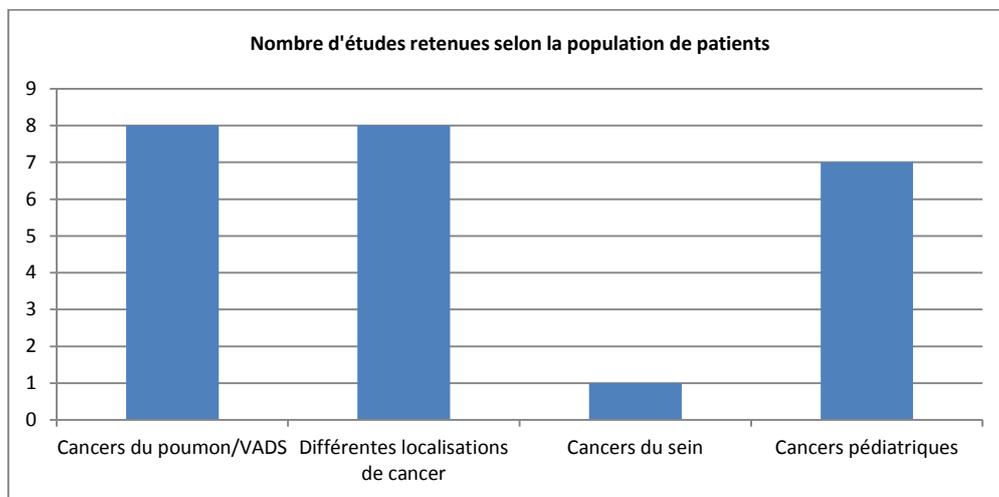
Figure 7 Étapes de sélection des études d'intervention analysées



■ Articles retenus

Parmi les **24 études retenues**, huit études concernent des populations de patients ayant des cancers connus pour leur étiologie tabagique forte c'est à dire poumon (et)/ou VADS (Browning, Ahijevych et al. 2000)(Duffy, Ronis et al. 2006)(Gosselin, Mahoney et al. 2011)(Gritz, Carr et al. 1993)(Schnoll, Rothman et al. 2005)(Perney, Duny et al. 2013)(Stanislaw and Wewers 1994)(Park, Japuntich et al. 2011). Huit études s'intéressent à des populations plus hétérogènes vis-à-vis de la localisation de leurs cancers incluant pour certaines des pathologies hématologiques (Griebel, Wewers et al. 1998; Ostroff, Burkhalter et al. 2014)(Schnoll, Martinez et al. 2010)(Schnoll, James et al. 2003)(Wakefield, Olver et al. 2004)(Warren, Marshall et al. 2014)(Klesges, Krukowski et al. 2015)(Wewers, Bowen et al. 1994). Une étude a porté sur une population de femmes atteintes de cancer du sein (Thomsen, Tonnesen et al. 2010). Sept études ont étudié des populations de patients ayant eu un cancer pendant leur enfance (Hudson, Tyc et al. 2002)(Emmons, Puleo et al. 2005)(Emmons, Puleo et al. 2009)(Emmons, Sprunck-Harrild et al. 2013)(Tyc, Rai et al. 2003)(Hollen, Hobbie et al. 1999)(Klesges, Krukowski et al. 2015).

Figure 8 Répartition des études analysées selon les populations de patients étudiées



Deux méta analyses, publiées par Nayan et al. en 2011 et 2013, ont été réalisées à partir des études randomisées contrôlées disponibles respectivement en novembre 2010 et en octobre 2012 (études menées chez les patients ayant eu un cancer à l'âge adulte) (Nayan, Gupta et al. 2011)(Nayan, Gupta et al. 2013).

La majorité des interventions évaluées avaient lieu au cours d'une hospitalisation ou lors d'une consultation (le plus souvent à l'hôpital). Cette observation est cohérente avec les modes de prise en charge des patients cancéreux dans les pays concernés par les études. Les interventions étaient réalisées principalement par des médecins ou des infirmiers formés. Une intervention auprès de personnes ayant un antécédent de cancer pédiatrique était réalisée par des pairs qui avaient reçus une courte formation (Emmons, Puleo et al. 2005).

Les modalités d'intervention reposaient sur la combinaison de plusieurs dimensions parmi celles évoquées ci-après : systématisation d'entretiens dédiés à l'arrêt du tabac avec ou sans suivi (notamment pendant l'hospitalisation en pré ou postchirurgie), prise en charge cognitivo comportementale, formation du personnel soignant en accompagnement à l'arrêt des patients, suivi assuré par une ligne téléphonique d'accompagnement à l'arrêt, délivrance d'une pharmacologie spécifique (cf. tableau 14).

Tableau 14 Description des études retenues pour l'analyse

24 études d'interventions retenues :

Référence	Etude randomisée	Nombre de patients inclus	Localisations de cancer	Intervention	Résultats
Gritz et al. (1993)	oui	186	VADS	Intervention : conseil d'arrêt formulé au début de la prise en charge + 6 entretiens callés sur les visites de suivi post-traitement Bras contrôle : conseil d'arrêt formulé au début de la prise en charge	Taux d'abstinence à 1 an de l'ensemble des patients : 70,2 % Pas de différence significative entre groupe contrôle et intervention.
Wewers et al. (1994)	oui	30	Variées (25 VADS)	Intervention : 3 visites pendant la phase d'hospitalisation postchirurgie réalisées par un infirmier formé (conseil d'arrêt, outils de sensibilisation, délivrance substitution) + suivi téléphonique 1/semaine pendant 5 semaines Bras contrôle : soins standards	Taux d'abstinence 5-6 semaines après hospitalisation : - contrôle: 50,0 % - intervention : 64,3 % non significatif
Stanislaw et al. (1994)	oui	26	VADS	Intervention : 3 visites pendant la phase d'hospitalisation postchirurgie réalisées par un infirmier formé (conseil d'arrêt, outils de sensibilisation, délivrance substitution) + suivi téléphonique 1/semaine pendant 5 semaines Bras contrôle : soins standards	Taux d'abstinence : - contrôle : 42,9 % - intervention : 75 % p<0,10
Griebel et al. (1998)	oui	28	variées	Intervention : entretien standardisé de 20 min délivré en postchirurgie en face à face avec un infirmier formé + suivi téléphonique 1/semaine pendant 5 semaines (10 min) avec la même personne Bras contrôle : soins standards	Taux d'abstinence à six semaines post-intervention : - contrôle: 14 % - intervention : 21 % non significatif
Browning et al. (2000)	Non (avant-après)	25	poumon	Intervention : entretien standardisé délivré par un infirmier au début de la prise en charge (test Fragestrom, TNS+/- Bupropion, stratégie Beck depression Inventory (BDI), date d'arrêt) + suivi entretien face à face lors des consultations de suivi ou par téléphonique Bras contrôle : soins standards (pas d'intervention d'infirmier mais conseils minimum délivrés par l'oncologue)	Taux d'abstinence six mois après la chirurgie : - contrôle: 55,0 % - intervention : 71 % p=0,38
Schnoll et al. (2003)	oui	432	variées	Intervention : au cours de la consultation, le médecin fournit un conseil d'arrêt (recommandations NIH) : information sur les risques, date d'arrêt, thérapie de substitution de la nicotine, guide d'aide à l'arrêt, orientation vers une ligne téléphonique pour l'accompagnement à l'arrêt et/ou un programme d'arrêt. Le médecin s'intéresse à l'arrêt effectif de son patient aux visites suivantes. Bras contrôle : soins habituels avec a minima délivrance d'un conseil d'arrêt et la possibilité de disposer d'un accompagnement	Taux d'abstinence 6 mois de suivi : - contrôle: 11,9 % - intervention : 14,4 % Taux d'abstinence 12 mois de suivi : - contrôle: 13,6 % - intervention : 13,3 % non significatif

				Délai d'inclusion dans l'étude à partir du diagnostic : > 6 mois pour près de 50 % des patients	
Wakefield et al. (2004)	oui	137	variées	Intervention : entretiens motivationnels en face à face et par téléphone pendant 3 mois (+ substitution si > 15 cig/jour) Bras contrôle : conseil bref d'arrêt, brochure et orientation vers ligne téléphonique si besoin Délai moyen entre le diagnostic et l'inclusion : 23 mois plus le groupe contrôle et 20 mois pour le groupe d'intervention	Taux d'abstinence 3mois: - contrôle: 6 % - intervention : 3 % non significatif
Schnoll et al. (2005)	oui	109	VADS/poumon	Intervention : 4 entretiens fondés sur une approche cognitivo-comportementale (4 sessions dont une en face à face de 90 min et 3 par téléphone de 20 à 30 min avec le même intervenant) sur une période de 4-5 semaines. Bras contrôle : prise en charge standard comprenant intervention brève (information sur les risques de la consommation de tabac et les méthodes d'arrêt, patchs nicotiniques pendant 8 semaines) Délai moyen entre le diagnostic et l'inclusion : 24,5 mois plus le groupe d'intervention et 11,3 mois pour le groupe contrôle	Taux d'abstinence non différents entre control et intervention : ~40 % à 1 et 3 mois non significatif
Duffy et al. (2006)	oui	180	VADS	Bras contrôle : évaluation de 45 minutes avec une infirmière portant sur le tabagisme, l'alcool et la dépression, suivie d'une intervention brève et de la remise de documents présentant les ressources spécifiques Intervention : contrôle + prise en charge cognitivo-comportementale (9 à 11 séances) et une substitution nicotinique ou la prescription de Bupropion si indiquée Délai moyen entre le diagnostic et l'inclusion : 23 mois plus le groupe contrôle et 20 mois pour le groupe d'intervention	Taux d'abstinence à 6 mois : - intervention : 47 % - contrôle : 31 % p=0,048
Schnoll et al. (2010)	oui	246	variées	Intervention : essai randomisé contrôlé en double aveugle testant l'efficacité du Bupropion Bras contrôle : patchs nicotiniques et des conseils à l'arrêt	Taux d'abstinence intervention/contrôle : 1,36 (0,38-4,81) Pour les patients présentant des symptômes dépressifs, alors le taux d'abstinence intervention/contrôle : 0,14 (0,02-0,80)
Thomsen et al. (2010)	oui	130	sein	Intervention : en préopératoire : entretien motivationnel de 45 min + substitution gratuite Bras contrôle : soins standards	Taux d'abstinence préopératoire : - intervention : 28 % - contrôle : 11 % significatif Taux d'abstinence postopératoire : - intervention : 13 % - contrôle : 9 % non significatif

Gosselin et al. (2011)	Non (avant-après)	179	VADS	Intervention : 1 heure de formation du personnel soignant en accompagnement au sevrage tabagique sur le changement de pratiques cliniques en termes d'aide à l'arrêt du tabac des patients. Varénicline en première ligne de traitement Patients en cours de traitement dans l'établissement (pas de précision délai moyen entre diagnostic et inclusion)	Taux d'abstinence à 1 mois: - intervention : 9,6 % - contrôle : 6,7 % non significatif
Park et al. (2011)	Oui (étude pilote)	49		Intervention : programme de 12 semaines combinant entretiens d'aide à l'arrêt et médication à base de varenicline Bras contrôle : soins standards Inclusion lors de la première visite chez le chirurgien (suspicion)	Taux d'abstinence à 3 mois : - intervention : 34,4 % - contrôle : 14,3 % p=0,18
Ostroff et al. (2014)		185	variées	Intervention : conseil d'arrêt et traitement de substitution nicotinique + une stratégie de réduction de la consommation de tabac progressive (« Scheduled reduced Smoking ») délivrée par un ordinateur avant l'hospitalisation pour chirurgie Bras contrôle : conseil d'arrêt et traitement de substitution nicotinique	Taux d'abstinence à 6 mois : ~32 % dans les deux groupes
Perney et al. (2014)	Non (contrôle = refus de l'accompagnement)	116	VADS	Intervention : proposition d'un accompagnement en addictologie aux patients qui continuent de fumer et/ou de boire à la fin de leur traitement	Taux d'abstinence (tabac/alcool) : p=0,07
Warren et al. (2014)	oui	2 765	variées	Un questionnaire de consommation tabagique a été intégré dans le dossier électronique + orientation automatisée des patients fumeurs vers un service d'aide à l'arrêt en ligne Bras 1 : mail Bras 2 : mail + contact téléphonique de la ligne	1,2 % des patients ayant reçu un mail ont contacté le service d'aide 2,7 % seulement ont refusé cet accompagnement
Klesges et al. (2015)	oui	427	variées	6 sessions d'accompagnement par téléphone Bras 1 : le patient contacte la ligne téléphonique Bras 2 : la ligne contact les patients	Bras 1 : 0,7 % des patients ont suivis les 6 séances d'accompagnement (avec taux d'abstinence à 1 an de Bras 2 : 10,6 % des patients ont suivis les 6 séances d'accompagnement
Hollen et al. (1999)	Non (avant-après)	64 (13-21 ans)	Non précisées - Cancers pédiatriques	programme de réduction des risques pour les adolescents ayant eu un cancer (5 ateliers délivrés en une fois)	Effet de l'intervention sur la prise de décision 12 mois après: significatif Pas d'effet sur la motivation à l'arrêt du tabac
Hudson et al. (2002)	oui	251 (âge moyen : 15 ans)	variées	Intervention : atelier éducatif, documentation, entretien motivationnel et suivi. L'intervention portait plus largement sur la promotion de la santé (tabagisme, protection solaire, alimentation, activité physique ...)	Pas de différence significative en termes de connaissance, perception et comportements

				Contrôle : prise en charge habituelle à la mise en place	
Tic et al. (2003)	oui	103 (10-18 ans)	Variées – cancers pédiatriques	Intervention : informations plus complètes sur les risques d'effets secondaires en complément d'une vidéo, la fixation d'objectif, des informations écrites du médecin et un suivi par téléphone Contrôle : informations standards sur les effets du tabac	En comparaison au groupe témoin, le groupe d'intervention a des scores plus importants en termes de : connaissances, perception d'une vulnérabilité de leur santé et d'intention de fumer.
Emmons et al. (2005 et 2009)	oui	796 (31 ans)	Non précisées - Cancers pédiatriques	Intervention : entretiens téléphoniques pendant 7 mois réalisés par un pair entraîné s'appuyant sur les principes des entretiens motivationnels et sur la méthode des cinq A recommandé par l'Agency for Healthcare Research and Quality, substitution discutée et accessible gratuitement	Taux de sevrage à 8 mois : 16,8 versus 8,5 %, p<0,003 Taux de sevrage à 12 mois : 15 versus 9 %, p<0,01 Ajustements des paramètres de dépression : OR=1,99 (1,27-3,14)
Emmons et al. (2013)	oui	374 (31 ans)	Variées – cancers pédiatriques	Comparaison d'une information délivrée via un site internet (témoignages, informations sur l'arrêt, remise de produit de substitution, relances régulières par mail et l'animation d'un forum d'échange par un pair formé) à une information délivrée par support papier avec un accès pour tous à des substituts nicotiniques gratuitement	Taux d'arrêt à 12 mois : 15,5 versus 16,5 % (non significatif)
Klesges et al. (2015)	oui	519 (~30 ans)	Variées – cancers pédiatriques	Comparaison de l'efficacité de deux lignes téléphoniques dédiées à l'arrêt du tabac une proactive pour contacter les participants et l'autre réactive (pour tous: substitution nicotinique)	Taux d'abstinence à 8 semaines : 33,2 % versus 17,0 %, p< 0,001 Taux d'abstinence à 12 mois : 23 % versus 18,7 %, p=029)

Deux méta analyses retenues :

Référence	Nombre de patients	Nombres d'essais randomisés pris en compte	Résultats
Nayan et al. (2011)	1 304	8	Taux d'abstinence à 5-6 semaines, intervention/contrôle: 1,04 (0,74-1,47) Taux d'abstinence à 6 mois, intervention/contrôle: 1,18 (0,78-1,78)
Nayan et al. (2013)	1 301	10	Taux d'abstinence à 5 semaines, intervention/contrôle: 1,55 (0,91-2,64) Taux d'abstinence à 6 mois, intervention/contrôle: 1,31 (0,93-1,85) Taux d'abstinence des interventions combinant méthodes pharmacologiques et non pharmacologiques /contrôle: 1,40 (1,06-1,87) Taux d'abstinence des interventions en péri opératoire /contrôle: 2,31 (1,32-4,07)

Le suivi de la consommation de tabac était toujours récupéré de façon déclarative dans les études. 6 des 13 études réalisées chez les adultes avaient mis en place un contrôle biochimique de cette déclaration (test d'expiration du monoxyde de carbone ou mesure du niveau de cotinine salivaire ou urinaire).

Les taux d'arrêts (globaux : bras intervention + contrôle) apparaissent hétérogènes d'une étude à l'autre. Les études qui montrent des taux d'arrêt supérieurs à 50 % ont été conduites auprès de patients atteints d'un cancer du poumon ou des VADS. Les scores de dépendance des patients étaient globalement élevés dans ces études (73 % des patients avaient un délai avant la première cigarette de moins de 30 minutes dans l'étude de Gritz (1993) ; le score de Fagerström moyen dans l'étude de Sharp (2009) était de 6).

2.2 Analyse, synthèse, perspectives d'actions et de recherche

■ Analyse et synthèse

Il apparaît en premier lieu que cette thématique de recherche est peu investie. Vingt-quatre études d'intervention et deux méta-analyses ont été retenues au total lors de notre sélection d'articles datant d'août 2015 via une recherche Pubmed. Une seule étude française, menée par le Professeur Pascal Perney à Montpellier, a été retrouvée. Une étude randomisée est en cours en France à Lille, portée par le Dr Corinne Vannimenus et financée par l'Institut National du Cancer.

Les deux méta-analyses disponibles, réalisées en 2011 et 2013 par Nayan et al., n'ont pas montré d'effet significatif sur le taux d'abstinence à court (1.55, IC 95 % : 0.91-2,64) ou à plus long terme (1.31, IC 95 % : 0.93-1.85) lorsque l'ensemble des interventions a été considérée en comparaison aux bras contrôles. Néanmoins, le regroupement des études par type d'intervention a permis de mettre en évidence une efficacité des études **combinant une approche pharmacologique à des méthodes non pharmacologiques** (OR=1,40 (1,06-1,87)) ainsi que celles qui étaient initiées **dans la période péri opératoire de la prise en charge** (OR=2,31 (1,32-4,07)). Ces résultats sont cohérents avec ce qui est connu pour des patients non spécifiquement traités pour un cancer (recommandations de la HAS (2014)), (Rigotti, Munafo et al. 2008).

Plus précisément, l'analyse de chaque intervention d'aide au sevrage des patients atteints de cancer ne permet pas d'identifier aujourd'hui un protocole en particulier ayant fait preuve de la supériorité de son efficacité par rapport à une prise en charge standard. Elle met néanmoins en exergue des enseignements qui doivent être pris en compte dès aujourd'hui pour intervenir auprès des patients et permettre de construire de nouveaux protocoles de recherche plus pertinents.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer le fait qu'une différence entre le bras d'intervention et le bras témoin puisse ne pas être observée :

- **la faible puissance statistique des études disponibles.** La plupart de celles-ci reposait effectivement sur des échantillons peu importants de patients avec une majorité d'études incluant moins de 200 patients (13 études sur les 17 réalisées auprès de patients adultes atteints de cancer) (cf. figure 5);
- **la comparaison de l'intervention avec un bras contrôle qui peut s'avérer être une intervention en soit** (cf. figure 5). En effet, les situations dites « contrôles », bien souvent 'conseil d'arrêt' et 'proposition de traitement de substitution accompagnée plus ou moins d'une orientation vers un programme ou une ligne téléphonique pour l'accompagnement', semblent ne pas être des pratiques préexistantes dans la majorité des services d'oncologie. Cette standardisation du bras contrôle peut ainsi apparaître comme un premier niveau d'intervention ;
- **l'existence d'un biais de contamination important entre le bras d'intervention et le bras contrôle** même dans les essais où les patients ont été randomisés. En effet, il est question ici de tester des attitudes/messages différentes de professionnels de santé envers les patients. Il est possible que la mobilisation du personnel sur le tabagisme des patients impulse une dynamique au sein de l'établissement qui dépasse *stricto sensu* le bras d'intervention ;
- **l'inclusion de patients présentant un profil particulièrement à risque de ne pas s'arrêter.** Plusieurs études mettent en évidence que parmi les patients éligibles, seulement 50 % d'entre eux ont accepté de participer à l'étude. L'étude de Perney et al. montre que ceux qui ont accepté l'accompagnement en addictologie sont ceux qui étaient le plus dépendant à la nicotinique. De même, dans l'étude VICAN2, les personnes qui acceptaient la consultation d'addictologie proposée étaient ceux ayant le niveau de consommation de tabac le plus élevé (INCa 2014). D'autres recrutent des patients à distance du diagnostic de cancer (ex : Schnoll 2003) sélectionnant ainsi des patients qui n'ont pas pu s'arrêter avant, ceux présentant une motivation moins grande ou des facteurs de risque d'échec à l'arrêt. Ces études présentent d'ailleurs des taux d'abstinence faibles dans les deux bras intervention/contrôle (Schnoll et al. (1993), Wakefield et al. (2004), Schnoll et al. (2005) et Gosselin et al. (2011)) en comparaison à ceux décrits pour les interventions se situant en amont de la prise en charge (Gritz et al. (1993), Wewers et al. (1994), Stanislaw et al. (1994), Griebel et al. (1998) et Browning et al. (2000)). Ces études permettent d'inclure néanmoins rapidement un plus grand nombre de patients (ceux ayant un diagnostic récent et ceux en cours de traitement ou de suivi) ;

- **le fait de ne pas avoir suffisamment adapté la prise en charge** au profil des patients suggérant la nécessité de programmes d'accompagnement plus intensifs dans les services de cancérologie.

■ Piste d'actions et de recherches

A partir de ces constats et des enseignements des études observationnelles (cf. 1.), il semble apparaître deux populations distinctes de patients : d'un côté ceux sur qui l'annonce du diagnostic aura un impact motivationnel fort et pour lesquels des méthodes standards systématiques d'aide, en tout début de prise en charge, est efficace; et de l'autre côté, ceux pour lesquels le sevrage est plus complexe à obtenir (dépendance forte, ceux qui continuent à fumer dans les premiers mois suivant le diagnostic, co-addiction, pas de lien perçu entre le tabagisme et la maladie déclarée, pas de chirurgie, distance temporelle du diagnostic, présence de troubles anxio-dépressifs, fausses représentations) et qui nécessitent une intervention plus intensive, plus adaptée dont les modalités restent encore à définir.

Concernant la première population, il est nécessaire d'expérimenter dans les établissements de soins français de nouveaux modes d'organisation permettant de systématiser pour tout patient atteint de cancer fumeur la mise en place de modalités d'accompagnement à l'arrêt du tabac reposant sur les recommandations existantes de la HAS (evidence based médecine). Il faudra tout particulièrement identifier les éléments déterminant la faisabilité, l'acceptabilité par les soignants et l'adhésion des patients (outils mis à disposition, formations délivrées, personnel mis à disposition, protocoles, répartition des tâches entre professionnels, coordination, budget alloué...). L'étude de Katz et al. (2006) a montré que les efforts d'implémentation des recommandations de sevrage dans des établissements de soins non spécifiques cancer (intervention dans 4 établissements en comparaison à 4 établissements contrôles) a permis d'améliorer le pourcentage d'abstinence des patients à 2 et 6 mois (OR=3,4, 1,8-6,3, p<0,001) (Katz, Muehlenbruch et al. 2004). Autre élément à prendre en compte, la formation courte des professionnels des services d'oncologie qui apparaît avoir un impact positif sur le changement des pratiques cliniques dans l'étude de Gosselin et al., de même que la mise en application des protocoles d'intervention (Schnoll, James et al. 2003)(Wakefield, Olver et al. 2004)(Gosselin, Mahoney et al. 2011)(Gritz, Carr et al. 1993). De façon intéressante, une revue Cochrane publiée en 2013 et non spécifique de la pathologie cancéreuses met en évidence l'efficacité d'une intervention d'aide au sevrage menée par des infirmiers (conseils/accompagnement) (Rice, Hartmann-Boyce et al. 2013). Dans les services d'oncologie, certaines missions assurées par des infirmiers incluent de la coordination, du temps d'échanges avec le patient (dispositif d'annonce notamment) qui peuvent être des opportunités d'action pour l'accompagnement à l'arrêt. A noter néanmoins que dans l'étude de Rice et al. (2013), l'effet apparaît plus faible lorsque l'intervention est brève et n'est pas assurée par un infirmier dédié à la promotion de la santé ou de l'arrêt tabagique. Ajouté à cela, les protocoles de recherche doivent prendre en compte que la chirurgie représente une étape clé pour amorcer l'intervention d'accompagnement à l'arrêt (Wewers et al. (1994), Browning et al. (2000), Gritz et al. (1993), Stanislaw et al. (1998), Ostroff et al. (2014), Nayan et al. (2013)). Une étude pilote aux Etats-Unis a montré la faisabilité et la bonne acceptabilité de l'implémentation d'une stratégie d'initiation du sevrage en amont d'une chirurgie (pratiques cliniques d'anesthésie) selon la méthode « AAR »(Ask, Assist and refer) (Warner 2009). Cette implémentation était accompagnée d'une formation du personnel de 45 min (anesthésistes, infirmiers péri opératoires, chirurgiens) et d'outils d'aide à la pratique mis à disposition. Les recommandations de la HAS préconisent d'organiser un suivi posthospitalisation du fumeur sevré en organisant des contacts avec le médecin traitant pendant au moins un mois après la sortie et en s'assurant de son implication dans cette prise en charge. La revue Cochrane de Rigotti et al. publiée en 2008 a notamment montré que les conseils d'arrêt délivrés à l'occasion d'une hospitalisation (quel que soit le motif de celle-ci) et incluant des contacts posthospitalisation sur une période d'un mois permettent d'augmenter le taux d'abstinence à 6 et 12 mois de 1.65 (1.44-1.90) (Rigotti, Munafo et al. 2008). La possibilité de créer un suivi pro actif des patients à la suite de leur hospitalisation est une piste intéressante. Dans ce sens, l'étude de Warren et al. (2014) montre une forte adhésion des patients à l'intervention proposée qui repose sur une orientation systématique vers un service d'accompagnement au sevrage par téléphone lorsque c'est le service qui est à l'initiative du premier appel et non le patient lui-même. Moins de 3 % des patients ont refusé de participer à l'étude après avoir été contactés par téléphone par le service d'accompagnement à l'arrêt du tabac. D'autre part, les deux études de Klesges et al. qui montrent une inadéquation entre le statut abstinent déclaré et le test biochimique de la cotinine impose une confirmation biochimique du taux d'abstinence dans les études à venir reposant sur un accompagnement téléphonique (Klesges, Krukowski et al. 2015)(Klesges, Krukowski et al. 2015).

Pour la seconde population, il reste à définir et/ou mettre à disposition des outils de repérage de situations constituant des risques de poursuite de la consommation de tabac (dépendance forte, ceux qui continuent à fumer dans les premiers mois suivant le diagnostic, co-addiction, pas de lien perçu entre le tabagisme et la maladie déclarée, pas de chirurgie, distance temporelle du diagnostic, présence de troubles anxio-dépressifs, fausses représentations) ainsi que des modalités d'accompagnement plus intensives et/ou adaptées aux spécificités de ces patients dits « plus à risque ». Deux études montrent une efficacité significative de l'intervention dans une sous population marquée par des symptômes dépressifs : essai de Schnoll et al. (2010) avec le Bupropion, étude de Duffy et al. (2006) incluant une évaluation de 45 minutes par une infirmière portant sur les niveaux de tabagisme, de consommation d'alcool et de dépression.

Une troisième population apparaît spécifique, à savoir les personnes ayant eu un cancer dans l'enfance, qui présentent des risques de seconds cancers primitifs et de comorbidités plus importants que la population générale (Schwartz 1995). 7 études ont été dédiées à cette population, dont des interventions d'éducation à la santé globale incluant la prévention du tabagisme et des interventions d'accompagnement à l'arrêt du tabac. L'étude PHE d'Emmons et al. montre une efficacité deux fois plus importante d'un **accompagnement téléphonique par un pair** en comparaison à un simple envoi de brochure et de conseil d'arrêt. Il est nécessaire de confirmer l'efficacité de cette approche par une étude prévoyant une confirmation biochimique de la consommation de tabac évitant un biais déclaratif de désirabilité.

2.3 Description des articles

■ Études portant sur des patients atteints de cancers à l'âge adulte

L'étude de **Gritz et al. (1993)** est un essai randomisé contrôlé dans 10 cliniques. Tous les patients, même dans le bras contrôle, ont reçu des informations sur les risques de continuer à fumer et les bénéfices de l'arrêt par des professionnels de santé (chirurgiens et prothésistes dentaires) (Gritz, Carr et al. 1993). La nécessité d'arrêter le tabac a été formulée à tous les patients. Cette démarche initiale a été standardisée car les pratiques cliniques différaient beaucoup sur ce point (de la délivrance d'un conseil complet à l'absence de message). L'intervention consistait en 6 entretiens callés sur les 6 visites post-traitements prévues dans le suivi. La première séance incluait notamment des questions sur la confiance que le patient avait en sa compétence à arrêter, des informations sur l'arrêt du tabac, sur la fixation d'une date d'arrêt, la signature d'un contrat d'arrêt et la poursuite de la démarche pendant le temps de surveillance médicale. L'abstinence tabagique a été évaluée biologiquement à 1 an.

186 patients ayant eu récemment un diagnostic de cancer des VADS, hospitalisés et ayant fumé dans l'année précédant leur diagnostic, ont été inclus dans cette étude. 12,4 % des patients inclus étaient des abstinentes au moment de la randomisation. Le taux d'abstinence à 1 an de l'ensemble des patients est de 70,2 % (64,6 % pour les fumeurs actifs au moment de la randomisation dans cette étude). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe contrôle et le groupe d'intervention. L'arrêt du tabac apparaît très précoce dans la période de suivi puisque 72,2 % des patients étaient abstinentes à 1 mois.

Selon les auteurs, le taux d'abstinence tabagique des patients dans cette étude est élevé. Ainsi, sans exclure que l'hypothèse que l'intervention puisse ne pas être suffisamment intense pour augmenter le taux d'abstinence des patients, le fait de ne pas retrouver de différence significative entre le bras d'intervention et le bras contrôle pourrait s'expliquer par différentes hypothèses :

- un effectif de patients trop faible pour observer l'effet de l'intervention ;
- une efficacité déjà élevée pour le bras contrôle qui induit, de fait, un changement de pratiques pour certains professionnels de santé (systématisation d'une information sur les risques du tabac et les bénéfices de l'arrêt, conseil systématique d'arrêt) ;
- une contamination des pratiques du bras d'intervention vers le bras contrôle (une étude multicentrique avec une randomisation des sites pourrait permettre de s'affranchir de ce biais de contamination éventuel au sein d'un site).

Sur la base de ces résultats, les auteurs préconisent de systématiser la délivrance du conseil d'arrêt par les médecins impliqués dans la prise en charge du cancer et de concevoir une étape supplémentaire d'intervention

pour ceux qui ne s'arrêtent pas rapidement (30 à 40 % des fumeurs). Cette intervention devrait reposer selon eux sur :

- la délivrance éventuelle de médication de substitution nicotinique ;
- des outils permettant d'apporter une aide adaptée à ceux qui sont dans une étape de « précontemplation » c'est-à-dire non motivés par l'arrêt du tabac ;
- une attention particulière vis-à-vis de ceux qui n'ont pas d'intervention chirurgicale et ne reçoivent qu'un traitement par radiothérapie (ex : conseils délivrés régulièrement aux patients par le radiothérapeute pendant la phase de traitement).

L'étude de **Wewers et al. (1994)** est un essai randomisé contrôlé multicentrique (4 hôpitaux) reposant sur une intervention réalisée par des infirmières auprès de patients hospitalisés suite à un acte chirurgical (pour cancer, maladie cardio-vasculaire, médecine générale) (Wewers, Bowen et al. 1994). 80 patients fumeurs ont été inclus dans cette étude dont 30 ayant eu une chirurgie pour cancer (dont 25 ayant eu une chirurgie des VADS). L'intervention, menée par des infirmières qualifiées pour l'accompagnement à l'arrêt tabagique, reposait sur trois visites de 20 à 30 minutes chacune initiées en moyenne 2 jours après la chirurgie (pendant la phase d'hospitalisation). La substitution pharmacologique est discutée lors de cette intervention ainsi qu'une orientation vers un suivi par téléphone. Les patients ont été ensuite contactés une fois par semaine pendant 5 semaines par l'infirmière pour la motivation des patients, la gestion des rechutes et le suivi du statut tabagique. L'abstinence tabagique a été évaluée 5 à 6 semaines après l'hospitalisation. Dans le groupe d'intervention 37,8 % des patients étaient abstinents, contre 25,6 % dans le groupe contrôle. Pour les patients atteints de cancer, ce taux était de 64,3 % pour ceux ayant bénéficié de l'intervention et de 50,0 % dans le groupe contrôle (8 patients). Il est à noter que pendant la période d'hospitalisation, 100 % des patients atteints de cancer ou de maladies cardiovasculaires étaient abstinents contre seulement 10,7 % des patients hospitalisés dans les services de chirurgie générale.

L'étude de **Stanislaw et al. (1994)** est une étude pilote réalisée avec 26 patients hospitalisés pour chirurgie carcinologique des VADS (Stanislaw and Wewers 1994). Les patients ont été randomisés. Ceux du groupe d'intervention ont bénéficié, pendant l'hospitalisation, d'une intervention d'aide à l'arrêt structurée suivi de 5 appels téléphoniques par semaine à la sortie de l'hôpital. L'abstinence tabagique a été évaluée biologiquement (salive). À la première visite posthospitalisation, 75 % des patients du groupe d'intervention étaient abstinents contre 42,9 % dans le groupe contrôle. Le taux d'abstinence est significatif selon les auteurs ($X^2= 2,735$, $df=1$, $p<0,10$).

L'étude de **Griebel (1998)** est un essai randomisé contrôlé (Griebel, Wewers et al. 1998). Au total, 28 adultes de sexe masculin et fumeurs avec un diagnostic de cancer ont été hospitalisés pour une intervention chirurgicale. Pendant l'hospitalisation, les sujets ont été randomisés en deux groupes : un groupe recevant une intervention d'arrêt du tabac délivrée par un infirmier ($n = 14$) ou un groupe de soins habituels ($n = 14$). L'intervention réside en un entretien avec l'infirmier pendant la phase d'hospitalisation suivie d'un appel chaque semaine pendant 5 semaines. La vérification de l'usage du tabac a été effectuée lors d'une visite à la clinique six semaines après l'intervention. Le statut « non-fumeur » a été défini comme l'auto-évaluation de zéro cigarette/jour durant la semaine précédente et confirmé par une analyse de la cotinine salivaire. Lors de leur admission à l'hôpital, 64 % (18/28) des patients du groupe intervention et 71 % de ceux du groupe soins habituels avaient déclaré leur intention de cesser de fumer. À six semaines post-intervention, respectivement 21 % et 14 % des groupes intervention et soins habituels, étaient abstinents. De plus, plus de 90 % des membres du groupe d'intervention n'ayant pas arrêté leur consommation avaient fumé de nouveau dans la première semaine de sortie.

Les auteurs concluent qu'une intervention plus intensive avec des contacts en amont de la sortie de l'hôpital et/ou après semble nécessaire pour obtenir des taux d'arrêt plus importants.

L'étude de **Browning et al. (2000)** est une étude incluant 25 adultes avec un cancer du poumon opérable (Browning, Ahijevych et al. 2000). Les 11 patients du bras contrôle ont reçu les soins habituels délivrés dans la clinique tandis que les 14 patients du bras d'intervention ont bénéficié d'un suivi en face à face et par téléphone, délivré par une infirmière, initié dès la première consultation préopératoire (recommandations émises pour le traitement des cancers du poumon par le l'AHCP's (*Agency care Policy and research's*). Le

statut tabagique était déclaré par les patients et confirmé par test d'expiration du monoxyde de carbone 6 mois après la chirurgie. L'essai n'a pas démontré de supériorité de l'intervention par rapport aux soins usuels, mais le taux de réponse avait tendance à être supérieur dans le bras intervention : 71 % versus 55 % de patients abstinents à 6 mois ($\chi^2 = 0,762$, $df=1$, $p=0,383$).

L'étude de **Schnoll (2003)** est un essai randomisé incluant 432 patients atteints d'un cancer de la vessie (0.9 %), des VADS (3.7 %), du poumon (6.7 %) ou d'une autre localisation (88.7 %) (Schnoll, James et al. 2003). L'âge médian des patients était de 55 ans avec 66 % de femmes. 80 % des patients étaient atteints d'un cancer de stade I-II et 20 % d'un stade III-IV. Le niveau de dépendance moyen était élevé : 76.9 % des patients avaient un délai avant la première cigarette au réveil de moins de 30 minutes. La consommation médiane des patients inclus était de 20 cigarettes par jour. Le délai entre l'inclusion dans l'étude et le diagnostic était supérieur à 6 mois pour 45,4 % des patients.

L'intervention était délivrée cours d'une visite chez le médecin et se référait aux recommandations du *National Institutes of Health*. L'intervention était la même quelle que soit la localisation de leur tumeur. Le médecin fournissait des conseils sur l'arrêt (< 5 minutes) en insistant sur les avantages globaux de cesser de fumer (par exemple, amélioration de la santé générale) et les avantages spécifiques de santé pour les patients cancéreux (par exemple, moins de chances de récurrence); le médecin essayait de convaincre le patient de fixer une date d'arrêt. Une thérapie de substitution nicotinique était discutée avec le patient et prescrite si elle était indiquée (par exemple, pour les patients qui présentaient une forte dépendance à la nicotine). Le médecin délivrait un guide d'aide à l'arrêt (*Smoking for you and your family*). Le médecin orientait le patient vers une ligne téléphonique pour l'accompagnement à l'arrêt et/ou un programme d'arrêt. Le médecin s'intéressait à l'arrêt effectif de son patient aux visites suivantes. Le bras contrôle recevait des soins habituels selon le médecin qui prenait en charge le patient. Pour des raisons éthiques, les patients du bras contrôle ont dû se voir délivrer *a minima* un conseil d'arrêt et la possibilité de disposer d'un programme d'arrêt en dehors de l'étude. Les fumeurs à la fin de l'étude ont été dirigés vers la ligne téléphonique ou vers un programme d'arrêt. Les patients ont été recontactés par téléphone à 6 et 12 mois pour connaître leur statut tabagique.

À 6 mois de suivi, il n'y avait pas de différence significative en termes de taux d'arrêt entre les soins habituels (11,9 %) et l'intervention (14,4 %) ; de même à 12 mois de suivi (13,6 % vs 13,3 %). Les patients atteints de cancers des VADS ou du poumon étaient plus susceptibles d'avoir cessé de fumer à 6 mois ainsi que ceux ayant commencé à fumer après l'âge de 16 ans, ceux ayant utilisé un guide d'aide à l'arrêt ou ayant pris un traitement de sevrage tabagique pendant les 6 derniers mois et ceux ayant exprimé une volonté d'arrêt plus forte à l'inclusion.

Les taux d'abstinence sont faibles dans cette étude (dans les deux bras). Dans cette étude, le délai entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude était supérieur à 6 mois pour la moitié d'entre eux or, le moment du diagnostic apparaît crucial pour motiver l'arrêt. Ainsi, les auteurs discutent le fait qu'un grand nombre de patients inclus peuvent présenter une motivation faible pour l'arrêt ou une forte dépendance. Les auteurs discutent également une possible contamination du bras contrôle (les patients pouvaient recevoir des conseils et des médicaments d'aide à l'arrêt). Enfin, les auteurs discutent la relative légèreté de l'intervention par rapport aux profils des patients.

L'intervention a néanmoins mis en évidence un changement de pratiques des professionnels de santé. Ainsi, 63,9 % des patients du bras d'intervention déclarent avoir été questionnés sur leur tabagisme contre 37,1 % dans le bras contrôle. 78,8 % des patients du bras d'intervention déclarent que le médecin leur a apporté des outils pour arrêter de fumer contre 17,1 % dans le bras contrôle et 33,6 % déclarent avoir eu une prescription de patch ou de gomme à la nicotine contre 19,1 % dans le bras contrôle.

L'étude de **Wakefield et al. (2004)** est un essai randomisé contrôlé ayant inclus 137 patients atteints de cancer à différents sites. L'intervention consiste en la délivrance d'entretiens motivationnels sur une période de 3 mois (une visite avec un conseiller pour l'arrêt du tabac, délivrance d'une brochure d'aide à l'arrêt, traitement de substitution nicotinique, conseils d'arrêt pour les proches, des entretiens de suivi en face à face et par téléphone). Les patients du bras d'intervention avait eu en moyenne un diagnostic de cancer 20 mois auparavant contre 23 mois dans le bras contrôle. À la visite de suivi des 6 mois, il n'y avait pas de différence d'abstinence à 3 mois entre le groupe d'intervention (5 %) et le groupe contrôle (6 %). 55 % des patients éligibles ont refusé de participer à l'essai.

L'étude de **Schnoll et al. (2005)** porte sur l'efficacité d'ajouter quatre entretiens fondés sur une approche cognitivo-comportementale (4 sessions dont une en face à face de 90 min et 3 par téléphone de 20 à 30 min avec le même intervenant) à une prise en charge standard comprenant intervention brève (information sur les risques de la consommation de tabac et les méthodes d'arrêt) (Schnoll, Rothman et al. 2005). La période d'intervention est entre 4 à 5 semaines. Tous les patients de l'étude ont bénéficié d'une délivrance de patchs nicotiniques pendant 8 semaines et d'un conseil d'arrêt rapide délivré par leur oncologue. Les 109 patients inclus dans l'étude étaient des patients atteints d'un cancer des VADS ou du poumon qui rapportaient avoir fumé dans les 30 jours avant l'inclusion. L'étude ne montre pas de différence significative du taux d'arrêt à 3 mois entre l'approche standard et l'approche standard complétée par les entretiens avec des taux d'arrêt à 1 mois et 3 mois autour de 40 %.

Il est possible que l'intervention puisse ne pas être adaptée aux profils des patients, ne soit pas assez intensive ou qu'au contraire l'intervention de base (conseil d'arrêt et substitut) puisse avoir une action suffisante pour beaucoup. Les auteurs discutent le fait que l'intervention cognitivo-comportementale doivent être testée à plus long terme pour révéler son efficacité et que cette intervention ne puisse apporter un bénéfice supplémentaire qu'à certains patients : ceux qui sont les moins motivés à arrêter, les moins confiants en eux pour le faire, ou ceux présentant des symptômes dépressifs.

Il faut souligner également que les patients du bras d'intervention présentent un profil qui diffère de ceux du bras control vis-à-vis du délai entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude (24,5 mois versus 11,3 mois). De même, les patients du bras d'intervention se situent plus souvent dans une phase avancée de la phase de la prise en charge (seulement 13,5 % sont inclus en amont de la phase de traitement versus 36,8 %, et 50 % sont inclus en phase post-traitement versus 33,4 %). Ceci reflète le fait que l'intervention a lieu en moyenne tardivement dans le processus de prise en charge et particulièrement pour le bras testant l'approche cognitivo-comportementale. Le délai au diagnostic étant un paramètre important pour l'arrêt, ces différences pourraient expliquer la faiblesse de l'intervention.

47 % des patients à qui cette étude a été proposée ont refusé d'y participer. Il s'agissait plus particulièrement de patients atteints de cancer des VADS, ayant moins de symptômes physiques, moins enclin à arrêter de fumer et fumant moins de cigarette que les autres. Une vigilance doit ainsi être portée vis-à-vis de l'adhésion aux programmes qui peuvent être proposés aux patients. L'adhésion au même titre que l'efficacité des programmes doit être recherchée et évaluée.

L'étude de **Duffy (2006)** a été conduite chez 184 patients atteints d'un cancer des VADS. L'objectif de l'équipe était de tester l'efficacité d'une stratégie cognitivo-comportementale pour prendre en charge conjointement des problématiques fréquentes dans la population des patients atteints de cancers des VADS, à savoir la consommation de tabac, une forte consommation d'alcool et une dépression. La majorité des patients avaient un cancer stade III ou IV (61 %) et 148 patients (80 %) étaient considérés comme fumeurs, définis comme ayant fumé dans les six derniers mois. Les patients étaient recrutés au moment d'une consultation VADS et pouvaient être en pré ou post-traitement. L'ensemble des patients recevait une prise en charge fondée sur une évaluation de 45 minutes avec une infirmière portant sur le tabagisme, l'alcool et la dépression, suivie d'une intervention brève et de la remise de documents présentant les ressources spécifiques (comme par exemple des centres de prise en charge) disponibles localement. Le bras contrôle ne recevait que cette prise en charge. Le bras intervention recevait par ailleurs une prise en charge cognitivo-comportementale (9 à 11 séances) et une substitution nicotinique ou la prescription de Bupropion si indiquée. Dans le bras d'intervention, 47 % (35/74) des patients avaient arrêtés à 6 mois contre 31 % dans le bras contrôle (19/62). La différence était significative ($p=0.048$). L'intervention a augmenté de 50 % le taux d'abstinence des patients. Cependant, dans les analyses stratifiées sur la consommation alcoolique et les symptômes de dépression, la différence ne subsistait que chez les patients fumeurs avec des symptômes dépressifs (51 % vs 17 %). Ainsi, les auteurs discutent l'intérêt de tester l'efficacité de cette intervention sur un plus grand nombre de patients présentant des comorbidités multiples (tabac, alcool, dépression).

Le faible taux de participation (42 %) est à souligner pour tester des programmes alternatifs permettant d'être plus attractifs pour ces patients.

L'abstinence est déterminée de façon déclarative et non contrôlée par des tests biologiques.

La méta-analyse de **Nayan et al. (2011)**, après revue de la littérature jusqu'à novembre 2010, a été réalisée à partir de 8 essais randomisés contrôlés retenus (préalablement présentés dans ce document): Gritz et al. (1993), Wewers et al. (1994), Griebel et al. (1998), Schnoll et al. (2003), Wakefield et al. (2004), Schnoll et al. (2005), Duffy et al. (2006) et Schnoll et al. (2010) (Nayan, Gupta et al. 2011). L'objectif était d'évaluer l'efficacité des interventions d'aide à l'arrêt proposées aux patients adultes atteints de cancer en la comparant à celle des soins dits « standards » pratiqués dans les établissements de soins. Trois études étaient multicentriques (Gritz et al. (1993), Schnoll et al. (2003) et Duffy et al. (2006)) contre cinq monocentriques (Wewers et al. (1994), Griebel et al. (1998), Wakefield et al. (2004), Schnoll et al. (2005) et Schnoll et al. (2010)). 1 304 patients au total ont été inclus dans ces 8 essais. Les profils des patients n'étaient pas très différents en termes d'âge et de genre hormis ceux réalisés uniquement sur des patients atteints de cancers des VADS (Wewers et al. (1994), Wakefield et al. (2004)). Les interventions ont été délivrées par l'équipe de soins. L'étude de Schnoll et al. (2010) a finalement été écartée de l'analyse car reposant sur une intervention pharmacologique (Bupropion) uniquement. Ainsi, les interventions considérées reposaient sur une intervention non pharmacologique pour 3 d'entre elles (Gritz et al. (1993), wewers et al. (1994) et Griebel et al. (1998)) et sur une approche combinant traitement de substitution de la nicotine, conseil et/ou thérapie cognitivo-comportementale pour 4 d'entre elles (Schnoll et al. (2003), Wakefield et al. (2004), Duffy et al. (2006) et Schnoll et al. (2005)).

Toutes les études ne disposant pas de données contrôlant l'abstinence tabagique des patients, les résultats de cette méta-analyse portent sur les données déclaratives des patients uniquement.

Les études ont été divisées selon qu'elles délivraient une information sur l'abstinence à court (5-6 semaines) ou à plus long terme (6 mois) des patients.

La méta-analyse de ces études ne montrait pas d'effet significatif des interventions évaluées à court (1.04, IC 95 % : 0.74-1.47) ou plus long terme (1.18, IC 95 % : 0.78-1.78). Les figures ci-dessous représentent les résultats de la méta-analyse.

Figure 9 Résultats de la méta-analyse de Nayan et al. (2011) évaluant l'efficacité de l'arrêt du tabac à 5-6 semaines

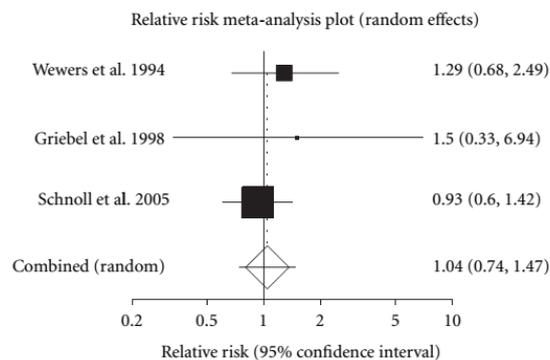
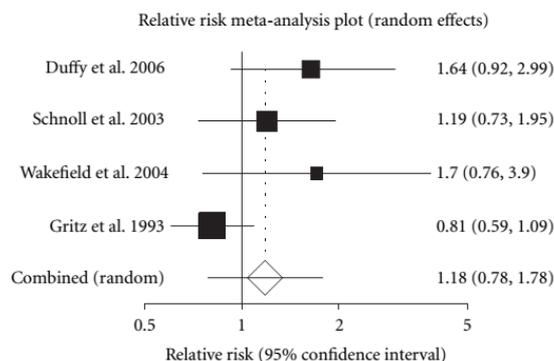


Figure 10 Résultats de la méta-analyse de Nayan et al. (2011) évaluant l'efficacité de l'arrêt du tabac à 6 mois



Après avoir écarté l'étude de Gritz et al. (1993) qui est la plus ancienne et la seule qui ne prévoyait pas de délivrance de traitement pharmacologique de la dépression, le risque relatif global devient significatif : 1,42 (1,05-1,94). Ce résultat porte sur l'analyse de données de 705 patients avec des localisations de cancers diverses ayant eu une intervention combinant une approche pharmacologique et non pharmacologique.

Les auteurs de cette méta analyse concluent qu'il existe peu d'essais randomisés contrôlés testant l'efficacité d'intervention d'aide au sevrage tabagique auprès de patients atteints de cancer. Les données disponibles analysées dans cette méta analyse ne permettent pas de démontrer une différence significative entre les interventions proposées et les soins habituels. Néanmoins, l'analyse des données collectées suggèrent que la combinaison des approches pharmacologiques et non pharmacologiques est plus efficace pour induire l'abstinence des patients.

L'étude de **Schnoll et al. (2010)** est un essai randomisé contrôlé en double aveugle testant l'efficacité du Bupropion (Schnoll, Martinez et al. 2010). L'essai a inclus 246 patients atteints de cancer (un tiers avec un cancer VADS ou poumon, 21 % cancer du sein, 15 % cancer de la prostate, 9 % lymphome, 5 % colorectal et 4 % pancréas, rein ou foie, 3 % urogénital, 3 % œsophage et 5 % autres). 7 % des patients étaient en amont de leurs traitements, 33 % étaient en cours de traitement et 60 % dans la phase de suivi. Les patients ont été stratifiés en fonction du niveau des symptômes dépressifs à l'inclusion de l'étude. Tous les patients ont reçu des patchs nicotiniques et des conseils à l'arrêt. Sur la population totale des patients de l'étude, les taux d'abstinence tabagique n'étaient pas différents entre le groupe d'intervention et le groupe contrôle : OR=1,36 (0,38-4,81). Par contre, pour les patients qui présentent des symptômes dépressifs, le Bupropion augmente le taux d'abstinence tabagique, les symptômes de retrait et améliore la qualité de vie *versus* placebo. Les patients présentant des symptômes dépressifs ont des taux d'abstinence plus bas que ceux qui n'en ont pas : OR= 0,14 (0,02-0,80). Au bout de 27 semaines, 10,9 % des patients présentant des symptômes dépressifs étaient abstinents contre 19,9 % pour ceux n'en présentant pas.

L'étude de **Thomsen et al. (2010)** est un essai multicentrique (3 hôpitaux) ayant inclus 130 patientes avec un diagnostic de cancer du sein. Il comparait la prise en charge habituelle à une intervention réalisée en préopératoire combinant un entretien motivationnel de 45-90 min à une substitution gratuite (Thomsen, Tonnesen et al. 2010). L'intervenant était un conseiller spécialisé en accompagnement au sevrage tabagique. Les résultats montraient une différence significative d'arrêt en périopératoire (28 % vs 11 %) en faveur de l'entretien motivationnel, mais pas de différence à 1 an (13 % vs 9 %). Cependant, le taux d'arrêt était déclaré et non contrôlé biologique.

L'étude de **Park et al. (2011)** est une étude pilote cherchant à tester la faisabilité, l'acceptabilité et l'efficacité d'un programme d'intervention d'aide au sevrage de 12 semaines combinant des entretiens d'aide à l'arrêt et une médication à base de varenicline (Park, Japuntich et al. 2011). Les patients ayant une suspicion de tumeur pulmonaire ont été recrutés lors de la visite initiale avec le chirurgien. Parmi les 1 130 patients de l'étude, 187 (17 %) étaient des fumeurs actifs et 66 (6 %) rapportaient un arrêt de moins de 6 mois. 116 patients étaient éligibles pour être inclus dans l'étude dont 49 fumeurs (17 dans le groupe contrôle et 32 dans le groupe d'intervention). La majorité des patients du bras contrôle ont eu plus de 9 entretiens et ont observé le traitement par la varenicline. Après 12 semaines, une abstention de 7 jours a été observée chez 34,4 % des patients du groupe d'intervention contre 14,3 % du groupe contrôle (OR = 3.14, 95 % confidence interval = 0.59-16.62, p = 0.18). Les auteurs concluent à la faisabilité et l'acceptabilité de cette intervention qui se traduit par des taux d'arrêt intéressants. L'efficacité de ce programme doit être testée par un essai randomisé d'envergure.

L'étude de **Gosselin (2011)** est une étude quasi-expérimentale de type avant-après (dans deux établissements) qui évaluait l'impact d'une intervention d'une heure de formation du personnel soignant en accompagnement au sevrage tabagique sur le changement de pratiques cliniques en terme d'aide à l'arrêt du tabac des patients. Cette étude a eu lieu dans une clinique spécialisée en chirurgie maxillo-faciale et VADS. L'intervention a inclus 179 patients. 56 % d'entre eux avaient un délai à la première cigarette au réveil de moins de 30 minutes. Pour la phase d'intervention, les infirmières et les médecins ont été invités à se renseigner sur l'usage du tabac, à conseiller les patients de cesser de fumer, et à offrir une assistance aux consommateurs de tabac intéressés à cesser de fumer. Cette assistance incluait la prescription de médicaments pour arrêter de fumer pour les participants admissibles. La varenicline a été recommandée en première ligne de traitement par rapport à la

thérapie de remplacement de la nicotine (TRN) et au bupropion. Elle incluait également la possibilité de contacter les patients par téléphone dans les 10 jours suivant la visite à la clinique.

Pour l'évaluation de l'intervention, tous les sujets ont été contactés par téléphone un mois après leur visite à la clinique et interrogés sur les conseils et l'aide reçue à la clinique, leurs tentatives d'arrêt depuis la visite à la clinique, l'utilisation des aides au renoncement au tabac, leur statut tabagique. Sur les 179 sujets inclus dans l'étude, 112 (63 %) ont eu l'entrevue téléphonique de suivi à 1 mois. L'inclusion a été acceptée par 75 % des patients éligibles à cette étude.

Les taux d'arrêt observés dans les deux groupes n'étaient pas significativement différents (taux d'arrêt à 1 mois : 9.6 % (intervention) vs. 6.7 % (contrôle)).

En comparaison aux soins standards, les patients ayant bénéficié de l'intervention déclarent avoir été plus souvent questionnés sur leur consommation de tabac (94,2 % vs. 76,6 %, $p=0,01$), avoir plus souvent reçu un conseil d'arrêt (92,3 % vs. 72,3 %, $p=0,01$), s'être vu prescrire des médicaments (30,8 % vs. 3,3 %, $p<0,001$) et avoir reçu un support téléphonique (53,8 % vs. 11,7 %, $p<0,001$).

Ainsi, cette intervention a permis de démontrer qu'une formation courte des professionnels de santé permet d'obtenir un changement des pratiques en termes d'accompagnement tabagique des patients dans des services de cancérologie très sollicités, sans que cela n'ait permis néanmoins de démontrer une efficacité sur le sevrage à 1 mois des patients ayant bénéficié de l'intervention.

Les auteurs discutent le fait que l'intervention puisse ne pas être assez intensive : les patients du groupe intervention n'avaient eu en moyenne qu'un nombre limité de contact avec l'équipe médicale et un temps d'intervention assez restreint. Parmi les 11 patients qui avaient eu un nombre de contacts plus important, 36 % (4/11) avaient arrêté leur consommation par rapport à 13.5 % parmi les patients qui n'avaient eu qu'un seul contact. Les auteurs discutent aussi la durée de suivi d'un mois qui semble trop courte pour mesurer l'effet de l'intervention à court terme. Le faible taux de prescription de médicaments de sevrage pourrait refléter une mobilisation encore insuffisante de l'équipe médicale à encourager le sevrage (31 % des patients dans le bras d'intervention ont reçu une prescription pour un traitement de substitution). Plus de 90 % des patients déclarent dans le bras d'intervention qu'un professionnel de santé leur a parlé du tabac et leur a conseillé d'arrêter mais seulement 31 % ont reçu une prescription pour un traitement de substitution, 10 % ont fixé une date d'arrêt et 54 % ont été rappelé par téléphone pour le suivi. Enfin, les auteurs discutent le fait que les patients qui n'arrêtent pas leur consommation au moment du diagnostic présentent un risque élevé de ne pas s'arrêter par la suite.

Les auteurs précisent certains freins rencontrés pour la mise en place de cette étude dans les deux centres concernés : peur de rajouter du travail supplémentaire aux équipes pour repérer systématiquement les fumeurs, aider et motiver les patients à l'arrêt, expérience réduite en termes de prescription de traitements de substitution, existence de fausses idées, par exemple que les patients ne sont pas intéressés par cette démarche. Cette implémentation nécessite une évaluation en continue et un retour d'expérience. Il semble important de pouvoir s'appuyer sur des membres de l'université et des services pour faire changer dans le temps les attitudes et les représentations.

La méta-analyse de **Nayan et al. (2013)**, après revue de la littérature jusqu'à octobre 2012, a retenue 10 essais randomisés contrôlés (dont 8 inclus dans l'analyse précédente en 2011 : Gritz et al. (1993), Wewers et al. (1994), Griebel et al. (1998), Schnoll et al. (2003), Wakefield et al. (2004), Schnoll et al. (2005), Duffy et al. (2006) et Schnoll et al. (2010) et 2 supplémentaires : Schnoll et al. (2010), Thomsen et al. (2010)) ainsi que 3 études prospectives (Gosselin et al. (2011), Park et al. (2011) et Browning et al. (2000)) (Nayan, Gupta et al. 2013). Les données rassemblées concernent 1 301 patients sans différence significative entre les groupes pour les caractéristiques de sexe et d'âge sauf pour les études ayant inclus des patients atteints de cancer des VADS. **La méta-analyse de ces études ne montrait pas d'effet significatif des interventions évaluées à court (1.55, IC 95 % : 0.91-2,64) ou plus long terme (1.31, IC 95 % : 0.93-1.85). Les figures ci-dessous représentent les résultats de la méta-analyse.**

Figure 11 Résultats de la méta-analyse de Nayan et al. (2013) évaluant l'efficacité de l'arrêt du tabac à 5 semaines

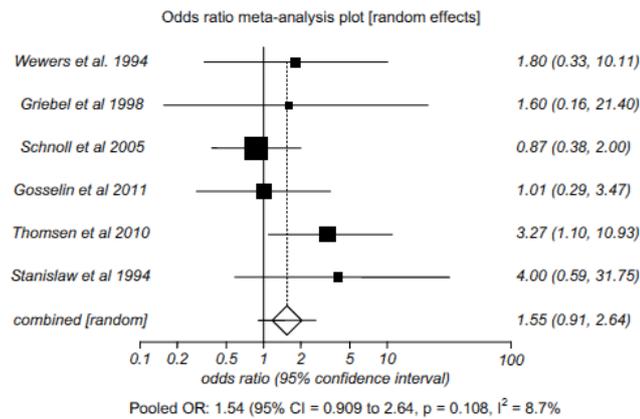
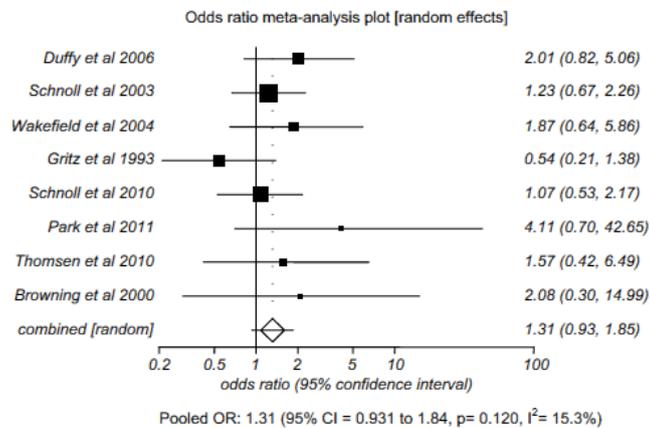
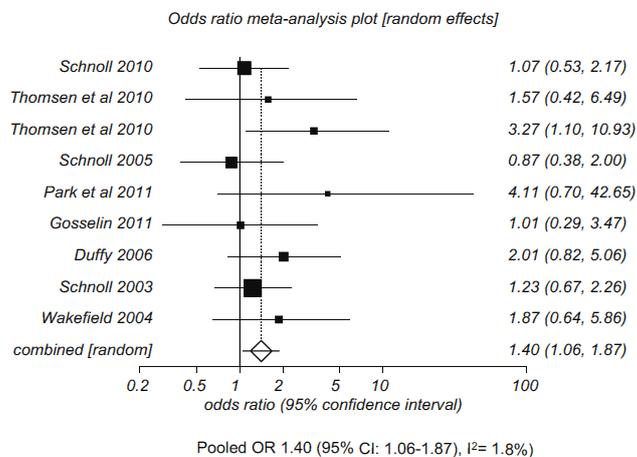


Figure 12 Résultats de la méta-analyse de Nayan et al. (2013) évaluant l'efficacité de l'arrêt du tabac à 6 mois



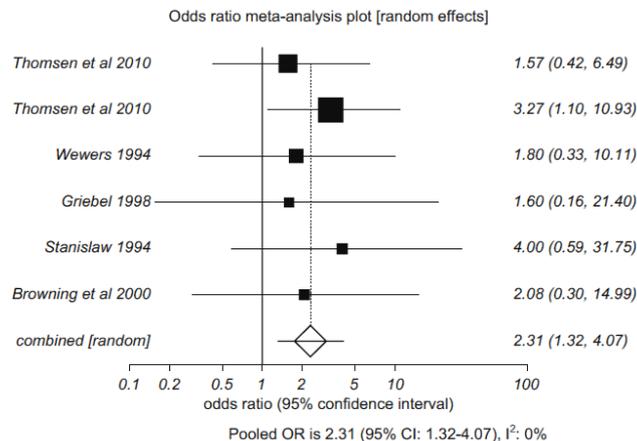
Des analyses supplémentaires ont été réalisées pour observer l'effet de certains types d'intervention. Ceci révèle, comme cela a déjà été montré dans la précédente méta-analyse de 2011, que la **combinaison d'une approche pharmacologique et de méthodes non pharmacologiques apparaît efficace (OR=1,40 (1,06-1,87))**.

Figure 13 Résultats de la méta-analyse de Nayan et al. (2013) évaluant l'efficacité de d'une intervention combinant approches pharmacologique et non-pharmacologique.



De même, il apparaît une efficacité significative des interventions ayant lieu en périopératoire (OR=2,31 (1,32-4,07)).

Figure 14 Résultats de la méta-analyse de Nayan et al. (2013) évaluant l'efficacité d'une intervention initiée pendant le temps périopératoire



Ni le regroupement des études possédant une vérification biochimique des taux d'abstinence, ni celui des études reposant uniquement sur du déclaratif ne montre une efficacité significative de l'intervention (respectivement : OR=1,62 (0,76-3,48) et OR=1,18 (0,86-1,54)).

Selon les auteurs, dans 91,9 % des cas, les patients qui déclarent avoir arrêté de fumer ont eu une confirmation biochimique de cet arrêt. Certaines études observationnelles avaient mis en évidence des discordances plus importantes (Warren, Arnold et al. 2012) (Morales, Romano et al. 2013).

Cette actualisation de la méta-analyse de Nayan et al. (2011) permet de confirmer l'intérêt d'une intervention combinant approche pharmacologique et non pharmacologique et de souligner celui d'une initiation de l'intervention dans le temps péri opératoire. Néanmoins, les analyses des taux d'abstinence à 5 semaines et à 6 mois ne permettent pas, avec les données actuelles, de mettre en évidence une efficacité significative des interventions présentées dans le contexte d'une prise en charge en cancérologie.

L'étude d'**Ostroff (2014)** est un essai contrôlé randomisé en deux bras parallèles évaluant l'efficacité d'une intervention avant l'hospitalisation pour chirurgie de résection tumorale (30 % thoracique, 9 % VADS, 12 sein, 12 gynécologique, 20 % urologique, 17 % autre) (Ostroff, Burkhalter et al. 2014). Le délai entre le diagnostic et l'inclusion est de 2,2 mois en moyenne. L'objectif principal est de comparer l'efficacité d'une prise en charge classique (conseil d'arrêt et traitement de substitution nicotinique) à une prise en charge classique couplée à une stratégie de réduction de la consommation de tabac progressive (« Scheduled reduced Smoking ») délivrée par un ordinateur avant l'hospitalisation. Le critère de jugement était l'abstinence à court et à long terme chez des fumeurs à qui on avait nouvellement diagnostiqué un cancer et qui étaient hospitalisés pour un traitement chirurgical. L'abstinence était évaluée à l'admission à l'hôpital, à 3 mois et à 6 mois. Elle était vérifiée biochimiquement. L'hypothèse de supériorité de l'intervention comportementale était faite (rôle de promoteur/ facilitateur de l'arrêt). 185 fumeurs ont été inclus.

Les taux d'abstinence à six mois étaient de 32 % dans les deux groupes. Les patients qui étaient plus âgés et qui avaient un diagnostic de cancer du poumon étaient plus susceptibles d'arrêter de fumer.

Les auteurs discutent le fait que le groupe contrôle de l'étude puisse avoir eu un impact important sur l'arrêt. Rigotti et al. (2008) a effectivement montré l'efficacité du conseil d'arrêt et de la délivrance de substituts nicotiques pour des patients hospitalisés (Rigotti, Munafo et al. 2008). Les auteurs préconisent d'intégrer la prise en charge de la dépendance tabagique aux soins en cancérologie comme le recommande l'ASCO et pointe du doigt le fait que la phase préopératoire représente un point d'entrée très intéressant pour amorcer cette intervention.

L'étude de **Perney et al. (2014)** a testé la proposition d'un accompagnement en addictologie aux patients atteints des VADS qui continuent de fumer et/ou de boire à la fin de leur traitement (Perney, Duny et al. 2013). 116 patients ont été inclus dans cette étude avec 96,6 % d'entre eux qui étaient fumeurs quotidiens. Pour ceux qui présentaient une des deux addictions (alcool et/ou tabac) (73 patients), 46.6 % ont accepté le traitement addictologie. En comparaison aux patients qui n'ont pas de suivi en addictologie, ceux qui en ont eu un tendent à avoir un taux d'abstinence (tabac, alcool) à 12 mois plus important (52.2 % versus 31.03 % (p = .07)). Il ne s'agit pas d'un essai randomisé. Ainsi les patients qui ont accepté le traitement en addictologie présentaient un profil de dépendance plus important. Le nombre de patients n'a pas été suffisant pour regarder uniquement l'addiction au tabac.

L'étude de **Warren et al. (2014)** a testé la mise en place d'une orientation automatisée des patients fumeurs vers un service d'aide à l'arrêt en ligne. Un questionnaire de consommation tabagique a été intégré dans le dossier électronique des patients de l'Institut Roswell Park Center (Warren, Marshall et al. 2014). Tout patient fumeur était alors systématiquement orienté vers un programme d'aide à l'arrêt tabagique (service dédié à l'arrêt du tabac et situé en dehors de la clinique). Entre octobre 2010 et décembre 2012, 2 765 patients ont été identifiés comme fumeurs et adressés au service dédié à l'accompagnement à l'arrêt du tabac. Parmi eux, 1381 patients ont reçu un mail d'invitation à contacter le service d'aide (avec une information sur les risques du tabagisme) tandis que 1384 ont reçu un mail puis ont reçu un appel téléphonique du service d'aide à l'arrêt (5 appels au maximum pour contacter une personne). Seulement 1,2 % des patients ayant reçu uniquement le mail d'orientation ont contacté d'eux même le service. Pour ceux contactés par téléphone, 4,5 % ne fumaient plus à ce moment, 3,1 % n'étaient pas en état physique pour participer et seulement 2,7 % n'ont pas accepté de participer.

Par téléphone, le service d'aide à l'arrêt informe le patient des dangers de la consommation de tabac sur les traitements du cancer et que la prise en charge du tabagisme fait partie de soins standards dans cette clinique. Il réévalue la consommation tabagique, les précédentes tentatives d'arrêt, la motivation du patient pour arrêter, les facteurs environnementaux et sociaux et établit un plan de traitement adapté. La prise de traitements substitutifs de la nicotine est discutée avec chaque patient. Il s'agit uniquement d'échéances téléphoniques même s'il est possible que l'intervenant se déplace à l'occasion d'une consultation pour avoir un entretien en face à face avec le patient à la demande de celui-ci. Le temps médian d'appel est estimé à 8 minutes. Les contacts téléphoniques sont espacés de 4 semaines (au départ de 1 puis 2 semaines, mais le débordement du temps infirmier dédié à cet accompagnement a été observé).

La conclusion des auteurs est que la systématisation d'une orientation vers un service d'accompagnement à l'arrêt tabagique en ligne est possible dans le cadre d'un service d'oncologie et est très bien acceptée par les patients. Il faut noter qu'il est nécessaire que le service contacte directement le patient car l'envoi d'un courrier est inefficace.

Cette intervention est intéressante car elle permet une prise en charge d'un grand nombre de patients. Certains essais cliniques comme celui de Schnoll et al. (2005) ont montré un taux de refus d'inclusion de près de 50 %. Il est nécessaire néanmoins de déterminer l'efficacité de ce dispositif. Cette solution pourrait ne pas convenir à certains patients présentant des profils particuliers.

L'étude de **Klesges et al. (2015)** a comparé l'efficacité de deux lignes téléphoniques dédiées à l'arrêt du tabac (Klesges, Krukowski et al. 2015). 427 adultes ayant eu un cancer ont été inclus dans cette étude et randomisés dans deux bras : un bras avec une ligne téléphonique pro active (le conseiller de la ligne appelle la personne, à raison de 6 sessions sur une période de 8 semaines), un bras avec une ligne téléphonique réactive (la personne est invitée à appeler la ligne 6 fois sur une période de 8 semaines). Tous les patients de cette étude ont reçu des traitements de substitution nicotinique.

10,6 % et 0,7 % des patients ont suivi les 6 séances prévues par le programme respectivement dans le bras avec une ligne téléphonique pro active et une ligne téléphonique réactive.

Les taux d'abstinence à 1 an déclarés par les patients adhérents aux programmes étaient de 22 % et 26 % respectivement pour la ligne téléphonique pro active et pour la ligne téléphonique réactive. Dans 48 % des cas, l'abstinence tabagique déclarée n'a pas été confirmée biologiquement (cotinine salivaire).

Les auteurs concluent que les études reposant sur l'intervention d'une ligne téléphoniques d'aide au sevrage doivent prévoir un contrôle biochimique de l'abstinence tabagique.

■ Études portant sur des patients ayant un antécédent de cancer pédiatrique

L'étude de **Hollen (1999)** est une étude clinique prospective quasi-expérimentale (type avant-après) qui avait pour objectif de tester les effets d'un programme de réduction des risques pour les adolescents ayant eu un cancer (Hollen, Hobbie et al. 1999). Un échantillon de 64 adolescents (13-21 ans) était sélectionné sans tirage au sort. Le groupe d'intervention était composé de 21 anciens patients ayant assisté à un atelier, et le groupe témoin de 43 anciens patients n'y ayant pas assisté. L'atelier comprenait une information sur la survie à un cancer, l'aide à la prise de décision, les comportements à risque, et le soutien social des pairs et des professionnels de la santé. Le volet éducatif du programme a duré une journée (cinq unités d'une heure), et la composante sociale a duré toute la nuit. Une seule entrevue semi-structurée au moment de la visite annuelle précédent d'évaluation a été utilisée pour les données de référence. **L'effet de l'intervention sur la prise de décision était significatif à 1 mois post-intervention, peu significatif à 6 mois post-intervention, et très significatif à 12 mois post-intervention.** L'effet de l'intervention sur la motivation à consommer de l'alcool était significatif à 1 mois et marginal à 6 mois en post-intervention, mais aucun effet n'a pu être observé sur la motivation à l'arrêt du tabac aux trois temps. L'effet de l'intervention sur l'amélioration du comportement tabagique a été observé de façon marginale à 6 mois en post-intervention pour le tabac et à 12 mois pour l'alcool.

Les programmes de formation à la prise de décision semblent pouvoir avoir un effet d'amortissement vis-à-vis des comportements à risque. De telles interventions devraient être testées sur un échantillon plus important d'adolescents.

L'essai contrôlé de **Hudson et al. (2002)** a porté sur 251 adolescents atteints de cancer (Hudson, Tyc et al. 2002). Les adolescents avaient en moyenne 15 ans et un diagnostic de cancer en moyenne 10 mois avant leur inclusion dans l'étude. Cette étude comparait la prise en charge habituelle à la mise en place d'une intervention associant atelier éducatif, documentation, entretien motivationnel et suivi. L'intervention portait plus largement sur la promotion de la santé (tabagisme, protection solaire, alimentation, activité physique, ...). Cette intervention n'est pas associée à une modification sur la connaissance en termes de santé, sur les perceptions et les comportements.

L'étude de **Tyc et al. (2003)** est un essai contrôlé randomisé ayant incluant 103 enfants avec un cancer (10-18 ans). Le groupe d'intervention recevait des informations standards sur les effets du tabac tandis que le groupe d'intervention recevait des informations plus complètes sur les risques d'effets secondaires en complément d'une vidéo, la fixation d'objectifs, des informations écrites du médecin et un suivi par téléphone. L'évaluation a été réalisée à 6 et 12 mois. **En comparaison au groupe contrôle, les patients du groupe d'intervention ont des scores significativement plus importants en termes de connaissance, de perception de vulnérabilité de leur santé et d'intention de fumer.**

L'étude *Partnership for Health Study* menée par **Emmons et al. (2005 et 2009)** correspond à un essai randomisé contrôlé réalisé chez 796 fumeurs issus d'une cohorte de patients atteints de cancer pédiatrique, CCSS (Childhood Cancer Survivors Study) (Emmons, McBride et al. 2005)(Emmons, Puleo et al. 2009). L'efficacité d'un accompagnement motivationnel par téléphone à l'arrêt du tabac par un pair formé a été comparée à celle d'un arrêt autonome. Les personnes du bras contrôle ont reçu un courrier les informant des risques associés au tabagisme (second cancer primaire), un guide d'accompagnement à l'arrêt tabac publié par le National Cancer Institute (USA) sur l'intérêt d'utiliser une substitution nicotinique pour accompagner l'arrêt. Les personnes du bras d'intervention ont, elles, reçu un accompagnement par téléphone pendant 7 mois (plus de 6 appels au total) par un pair formé qui leur été affilié. Il s'agissait d'entretiens motivationnels. La substitution nicotinique était discutée et accessible gratuitement à ceux qui la voulaient. L'âge moyen des personnes incluses dans cette étude est 31 ans. Les critères d'inclusion sont notamment d'avoir eu un diagnostic de cancer avant l'âge de 21 ans (et au moins depuis 5 ans), d'avoir au moins 18 ans au moment de l'étude, de n'être plus en cours de traitement, d'être fumeur actif. Les patients étaient inclus en moyenne 20 ans après leur diagnostic initial. Environ 13 % des personnes contactées ont refusé de participer à l'essai.

Les premiers résultats publiés en 2005 montrent une supériorité de l'intervention vis-à-vis du bras contrôle sur le taux de sevrage à 8 mois (16,8 vs 8,5 %, $p < 0,003$) et à 12 mois (15 % vs 9 %, $p < 0,01$) (Emmons, McBride et al. 2005). **Après contrôle par des paramètres de dépression et d'auto-efficacité, l'intervention apparaît deux fois plus efficace que le contrôle (OR=1,99, 1,27-3,14)**. A 8 mois de suivi, 33 % des participants du bras d'intervention avaient utilisé des substituts nicotiques pendant les 6 derniers mois contre 8 % pour le bras contrôle. A 12 mois, l'utilisation des substituts nicotiques pendant les 4 derniers mois étaient respectivement de 16 et 6 %. Le coût de l'intervention a été évalué à 300 dollars par personne contre une estimation de 7 000 dollars par personne pour une intervention réalisée par un médecin et une substitution nicotinique.

Les résultats publiés dans un second temps en 2009, ont confirmé l'efficacité de l'intervention à plus long terme (prévalence tabagique à long terme remplie entre 2 et 6 ans après l'inclusion dans l'étude) (Emmons, Puleo et al. 2009). Les taux d'abstinence tabagique étaient de 20,6 % et 17,6 % ($p < 0,0003$) respectivement pour l'intervention et le bras contrôle. Le niveau d'éducation, le niveau de dépendance à la nicotine, être un homme sont des facteurs associés à la poursuite du tabagisme, tandis que l'usage d'une substitution nicotinique et la confiance dans l'arrêt sont associés positivement à une plus grande probabilité d'arrêter.

Par ailleurs, **un effet dose est suggéré entre le nombre d'entretiens téléphoniques et le taux d'arrêt** (Park, Puleo et al. 2006).

Les résultats de cette étude sont intéressants, d'autant que les personnes incluses n'ont pas été volontaires pour participer à une étude sur l'arrêt du tabac et que cette intervention a été menée à distance du diagnostic.

L'étude *Partnership for health-2* (PHE) d'Emmons et al. (2013) correspondait à un essai clinique chez 374 survivants d'un cancer pédiatrique à partir de la cohorte CCSS comparant une information délivrée via un site internet à une information délivrée par support papier, avec un accès pour tous à des substituts nicotiques gratuitement (Emmons, 2013). Les informations papier ou internet étaient personnalisées et incluaient des témoignages, des informations sur l'arrêt, la remise de produit de substitution et des informations sur le sur-risque auquel les survivants de cancers sont exposés. Le site internet est conçu pour délivrer des contenus nouveaux à chaque session, des relances régulières par mail et l'animation d'un forum d'échange par un pair formé. L'évaluation a eu lieu 15 mois après la randomisation. La population incluse était comparable à l'étude *Partnership for health*. 58,3 % des participants à l'étude se sont connectés au site internet au moins une fois (en moyenne 3,25 fois). **L'essai ne montrait pas de différence entre les deux bras avec des taux d'arrêt à un an de 15,5 et 16,5 % respectivement, taux comparables à ceux de l'étude PHE.**

L'accès à internet et son utilisation étaient largement observés dans la population de l'étude. Néanmoins, les plus âgés, les femmes, ceux ayant le niveau scolaire le moins élevé ont un niveau d'utilisation plus faible (Nagler, Puleo et al. 2012). Ainsi, cette méthode d'accompagnement par internet est prometteuse mais ne correspond à tous les publics ciblés.

Les deux essais (PFH et PFH-2) avaient comme principale limite l'absence de contrôle biologique de l'arrêt du tabac, et l'usage d'un auto-questionnaire pour déclarer l'arrêt du tabac.

L'étude de Klesges et al. (2015) est un essai randomisé reposant sur 519 adultes ayant eu un cancer pendant l'enfance comparant l'efficacité de deux lignes téléphoniques dédiées à l'arrêt du tabac : une proactive pour contacter les participants et l'autre réactive (Klesges, Krukowski et al. 2015). L'ensemble des patients ont eu à disposition une ligne téléphonique d'aide au sevrage ainsi qu'une substitution nicotinique. Le taux d'abstinence à 8 semaines était plus élevé pour les participants du bras pro actif que pour ceux du bras réactif (33.2 % vs. 17.0 %, $p < .001$) tandis que la différence après un suivi de 12 mois n'est plus significative (23.0 % vs. 18.7 %, $p = .29$). 80 % des statuts abstinents n'ont pas été confirmé par test biochimique. Les taux d'abstinence tabagique après ajustement s'élève à 2 % dans les deux conditions.

TROISIÈME PARTIE

Représentations et pratiques des professionnels de santé en matière d'accompagnement à l'arrêt du tabac des patients atteints de cancer – enquêtes menées en France auprès des professionnels de santé et des patients

1. Enquêtes réalisées auprès des professionnels de santé

Dans le cadre de son objectif d'améliorer la prise en charge du tabagisme des patients atteints de cancers par les professionnels de santé, l'Institut National du Cancer (INCa) a réalisé, en collaboration avec l'institut BVA, deux enquêtes auprès d'un panel de professionnels pour mieux connaître leurs pratiques et appréhender le poids des idées reçues et les représentations vis-à-vis de cette thématique.

1.1 Cadre méthodologique de l'enquête qualitative et quantitative

■ Étude qualitative

Réalisée entre mars et avril 2014, l'enquête qualitative s'est appuyée sur des entretiens semi-directifs d'une heure, réalisés en face en face, auprès d'un échantillon de 48 professionnels de santé. Cette étude vise à identifier les motivations et les freins des professionnels de santé vis-à-vis de la prévention du tabagisme auprès des patients suivis pour un diagnostic de cancer.

L'échantillon des professionnels de santé est constitué de :

- 10 spécialistes d'organes (2 gynécologues, 2 gastro-entérologues, 2 urologues, 2 pneumologues, 2 ORL), dont au moins 3 fumeurs ;
- 8 oncologues médicaux (dont 3 onco hématologues), dont au moins 3 fumeurs ;
- 5 radiothérapeutes, dont au moins 1 fumeur ;
- 5 chirurgiens intervenant en oncologie (gastro, urologue, gynéco (incluant le sein)) ;
- 6 infirmiers ayant une activité de coordination des soins en cancérologie autour du patient dont au moins 3 fumeurs ;
- 8 médecins généralistes dont au moins 3 fumeurs ;
- 6 pharmaciens d'officine dont au moins 3 fumeurs.

Les professionnels de santé interrogés se répartissent sur 4 grandes zones géographiques distinctes :

- Paris Ile de France (17 personnes) ;
- Nord/Ouest (Dieppe, Le havre, Rouen, etc.) (11 personnes) ;
- La région de Bordeaux (10 personnes) ;
- La région de Lille (11 personnes).

■ Étude quantitative

L'enquête quantitative a été réalisée par entretien téléphonique auprès de 1076 professionnels de santé, du 06 mai 2014 au 12 juin 2014. Elle a été présentée aux professionnels sollicités comme une étude sur la prise en charge des patients atteints de cancer et non spécifiquement sur la thématique tabac pour éviter un biais de sélection des professionnels de santé répondants.

Au niveau national ce mode de collecte par téléphone est couramment utilisé dans les enquêtes sur les comportements de santé. Sur les usages de substances psychoactives, il a montré de bonnes performances en population adulte (Beck 2014).

L'échantillon est composé de :

- 395 médecins spécialistes répartis de la manière suivante :
- 167 spécialistes en oncologie dont 77 oncologues médicaux, 50 radiothérapeutes, 40 hématologues ;
- 228 spécialistes d'organes intervenant en oncologie dont 55 gastroentérologues, 71 ORL / pneumologues, 61 gynécologues, 41 urologues. Parmi ces spécialistes d'organes, 126 sont chirurgiens ;
- 81 infirmiers réalisant les consultations d'annonce, d'accompagnement et/ou de coordination ;
- 300 médecins généralistes ;
- 300 pharmaciens d'officine.

La structuration de l'échantillon a été réalisée selon une méthode mixte qui s'appuie sur la moyenne entre les deux données suivantes :

- les données d'incidence des principales localisations de cancers (« Les cancers en France en 2013 », INCa)
- les effectifs de médecins (CNOM)

Tableau 15 Structuration de l'échantillon en fonction des spécialités médicales

	Structure	Composition finale
Urologues	11 %	9.6 %
Gynécologues	15 %	14.6 %
Gastro-entérologues / Chirurgie digestive	13 %	13.6 %
ORL / Pneumologues	19 %	19.5 %
Oncologues médicaux	19 %	20,7 %
Radiothérapeutes	13 %	11,3 %
Hématologues	10 %	10,6 %

Tableau 16 Part des chirurgiens et non chirurgiens dans la population des professionnels de santé spécialistes d'organes

Exercice en chirurgie dans l'échantillon « spécialistes d'organe »	65 %
Dont gynécologues/ chirurgiens du sein	21 %
Dont ORL et/ou Poumon	20 %
Dont Urologues	18 %
Dont digestives	5 %

Chacune des spécialités des professionnels de santé est représentative en termes de régions.

Au sein de chaque spécialité, les échantillons ont été redressés selon l'âge, le sexe, la région⁸, la catégorie d'établissement.

L'échantillon des pharmaciens et des médecins généralistes est représentatif en termes d'âge, de sexe et de région (statistiques CNOM et CNOP).

L'échantillon des infirmiers intervenant en cancérologie est représentatif des centres prenant en charge des patients atteints de cancer en termes de région et de structure d'établissement.

⁸Régions UDA : ile de France, Nord-Ouest, Nord-Est, Sud-Ouest, Sud-Est

Le profil des médecins spécialistes interrogés : sur 395 médecins spécialistes interrogés, 66 % sont des hommes et 34 % des femmes. L'âge moyen est de 50 ans. 22 % ont moins de 40 ans, 26 % entre 40 et 49 ans, 35 % entre 50 et 59 ans et 18 % ont plus de 59 ans. 23 % des médecins spécialistes exercent en région parisienne. 20 % dans la région du Nord-Ouest, 20 % du Nord Est, 11 % du Sud-Ouest et 25 % du Sud Est. 2 % de l'échantillon travaillent dans les DOM-COM.

Tableau 17 Répartition des professionnels de santé interrogés en fonction du statut de leur établissement d'exercice

Centre Hospitalier	32 %
Centre Hospitalier régional	22 %
Autre établissement public	7 %
CLCC	11 %
Établissement Privé (Hors CLCC)	27 %
Autre structure	20 %

La file active des professionnels (patients atteints de cancer et autres) est un autre critère de l'échantillon permettant de rendre compte de l'activité clinique des personnes interrogées. La file active mensuelle se définit comme le total des patients vus au moins une fois dans le mois soit en hospitalisation, soit en consultation, soit en visite à domicile.

La file active mensuelle moyenne des spécialistes en oncologie est de 106 patients.

La file active mensuelle moyenne des spécialistes d'organe est de 30 patients.

Tableau 18 Répartition des médecins spécialistes en fonction des de la file active mensuelle de patients atteints de cancers

Moins de 50 patients	57 %
De 50 à 99 patients	19 %
De 100 à 149 patients	10 %
150 patients et +	15 %

Le profil des médecins généralistes interrogés : 59 % des personnes interrogées sont des hommes et 41 % des femmes. L'âge moyen est de 53 ans. 13 % ont moins de 40 ans, 20 % entre 40 et 49 ans, 36 % entre 50 et 59 ans et 31 % ont plus de 59 ans ; 18 % des médecins généralistes interrogées exercent en région parisienne ; 21 % dans la région du Nord-Ouest, 21 % du Nord Est, 11 % du Sud-Ouest et 26 % du Sud Est, 3 % de l'échantillon travaillent dans les DOM-COM

La file active hebdomadaire moyenne est de 87 patients (toutes pathologies confondues).

Tableau 19 Répartition des médecins généralistes en fonction de la file active mensuelle de patients

Moins de 50 patients	24 %
De 50 à 99 patients	36 %
De 100 à 149 patients	27 %
150 patients et +	13 %

Le profil des infirmiers interrogés : 98 % des infirmiers interrogés sont des femmes. L'âge moyen est de 44 ans. 6 % ont moins de 30 ans, 24 % ont entre 30 et 39 ans, 35 % entre 40 et 49 ans, 32 % entre 50 et 59 ans et 3 % ont plus de 59 ans. 18 % des infirmières interrogées exercent en région parisienne. 21 % dans la région du Nord-Ouest, 21 % du Nord Est, 12 % du Sud-Ouest et 26 % du Sud Est, 2 % de l'échantillon travaillent dans les DOM-COM

La file active mensuelle moyenne des patients atteints par cancer est de 110 patients.

Tableau 20 Répartition des infirmières en fonction des de la file active mensuelle de patients atteints de cancers

Moins de 50 patients	39 %
De 50 à 99 patients	35 %
De 100 et plus	26 %

Le profil des pharmaciens d'officine interrogés : 45 % des pharmaciens interrogés sont des hommes et 55 % des femmes. L'âge moyen est de 48 ans. 6 % ont moins de 30 ans, 13 % ont entre 30 et 39 ans, 26 % entre 40 et 49 ans, 47 % entre 50 et 59 ans et 9 % ont plus de 59 ans. 16 % des pharmaciens interrogés exercent en région parisienne. 23 % dans la région du Nord-Ouest, 21 % du Nord Est, 13 % du Sud-Ouest et 27 % du Sud Est.

Contrairement aux autres professionnels de santé, aucun pharmacien provenant des DOM-COM n'a été interrogé au cours de cette étude.

Le nombre de clients moyen fréquentant l'officine par semaine est de 744 personnes.

Tableau 21 Répartition des pharmaciens en fonction du nombre de clients fréquentant l'officine en moyenne par semaine

Moins de 400 clients	18 %
De 400 à 599 clients	16 %
De 600 à 799 clients	20 %
De 800 à 999 clients	27 %
1000 clients et plus	19 %

1.2 Connaissances, perceptions et représentations de l'importance de l'arrêt du tabac

■ Un niveau de connaissance sur les effets du tabac non homogène dans l'échantillon de professionnels de santé

Une bonne connaissance des effets du tabac sur la prise en charge du cancer

Les professionnels de santé semblent avoir une bonne connaissance des effets du tabac sur la prise en charge du cancer. Il se dégage des entretiens individuels une connaissance plus fine de la part des professionnels hospitaliers. Toutefois, ces connaissances apparaissent moins poussées chez les professionnels de santé prenant en charge des cancers non reconnus comme étant directement associés au tabac. Les entretiens mettent également en évidence que ce socle de connaissance est plus issu de la pratique professionnelle, de l'expérience et de déductions logiques que réellement documenté.

Les points suivants semblent faire consensus chez les professionnels de santé :

Le risque postopératoire : complication de cicatrisation du fait d'une moins bonne vascularisation (cicatrisation plus longue, risque d'abcès, etc.) ;

« Oui en particulier le tabac complique souvent la cicatrisation dans tous les cancers avec un versant chirurgical ça va être un peu compliqué ».

Le risque de développement de métastases ou de cancers annexes chez un patient déjà fragilisé ;

« Le sens commun amène à se dire que de fumer pendant un traitement et même de façon générale dans une situation de cancer, ça paraît... C'est un agent mutagène, cancérigène. »

Des conséquences plus importantes pour les cancers causés par le tabac (ORL, poumon, vessie, etc.).

Cette connaissance élevée des professionnels de santé a été confirmée par les résultats de l'étude quantitative (tableau n°1). En effet, pour près de 95 % des professionnels de santé interrogés, le fait de continuer de fumer augmente les risques de survenue d'autres cancers et les risques péri opératoires. Ils sont également en accord avec le fait d'affirmer que le tabac a un impact négatif sur le pronostic du patient.

La dégradation de la qualité de vie du patient due au tabac est légèrement moins connue par les professionnels de santé, et l'impact du tabac sur la qualité de vie ne faisait pas consensus dans les entretiens qualitatifs que nous avons menés.

« Je pense qu'un certain nombre de personnes qui choisissent le tabagisme préfèrent une qualité de vie qui est la leur plutôt qu'une quantité de vie qu'on leur propose avec un certain nombre de traitements. ».

Près de deux tiers des professionnels de santé semblent d'accord avec le fait que le tabac diminue l'efficacité des traitements.

Tableau 22 Connaissances des professionnels de santé sur les effets du tabac chez les patients atteints de cancers (Base : 395 MS; 81; inf; 300 MG)

	Médecins spécialistes ⁹			Infirmiers			Médecins généralistes		
	Oui	Non	(nsp)	Oui	Non	(nsp)	Oui	Non	(nsp)
Augmente le risque de survenue d'autres cancers	100 %	-	-	90 %	9 %	1 %	97 %	2 %	1 %
Augmente les risques péri-opératoires	95 %	1 %	4 %	92 %	4 %	4 %	98 %	2 %	-
A un impact négatif sur le pronostic du patient	92 %	6 %	2 %	94 %	3 %	3 %	95 %	4 %	1 %
Dégrade la qualité de vie (douleur, sommeil, etc.)	90 %	9 %	1 %	86 %	13 %	1 %	88 %	10 %	2 %
Diminue l'efficacité des traitements	64 %	23 %	13 %	55 %	32 %	13 %	67 %	14 %	19 %

Des disparités sur les connaissances des effets du tabac selon les spécialités des professionnels de santé

Les connaissances des professionnels apparaissent plus poussées quand ils prennent en charge des cancers connus pour être liés au tabac. D'après l'étude quantitative, les pneumologues et ORL sont les plus informés avec les radiothérapeutes, alors que les hématologues et les gastro-entérologues semblent avoir des connaissances plus limitées sur les méfaits du tabagisme.

Par exemple, 81 % des hématologues connaissent les risques péri et postopératoires du tabagisme, alors que ce risque est connu pour 99 % des pneumologues. Seulement 31 % des hématologues et 57 % des gastro-entérologues perçoivent un impact du tabac sur la diminution de l'efficacité du traitement, pour 76 % des pneumologues et 67 % des médecins généralistes. Les infirmiers semblent également moins informés de l'impact du tabac sur l'efficacité des traitements.

⁹Médecins spécialistes : spécialistes d'organes, oncologues médicaux, radiothérapeutes

Tableau 23 Connaissances des médecins spécialistes sur les effets du tabac chez les patients atteints de cancers (Base : 395 MS; 81; inf; 300 MG)

	Dégrade la qualité de vie du patient			Diminue l'efficacité des traitements			Augmente la toxicité des traitements		
	Oui	Non	(nsp)	Oui	Non	(nsp)	Oui	Non	(nsp)
Pneumologue + ORL	99 %	1 %	-	76 %	15 %	9 %	58 %	26 %	16 %
Gynécologue	99 %	1 %	-	61 %	23 %	16 %	53 %	35 %	12 %
Urologue	95 %	5 %	-	61 %	23 %	16 %	53 %	35 %	12 %
Gastro-entérologue	91 %	5 %	4 %	57 %	12 %	31 %	42 %	29 %	29 %
Oncologue Médical	81 %	15 %	4 %	74 %	22 %	4 %	67 %	25 %	8 %
Radiothérapeute	92 %	8 %	-	76 %	19 %	5 %	89 %	8 %	3 %
Hématologue	71 %	29 %	-	31 %	52 %	17 %	43 %	45 %	14 %

L'hétérogénéité des discours et des connaissances sur les effets du tabac a été également appréhendée lors des entretiens menés avec les professionnels de santé dans le cadre de l'enquête qualitative. Les connaissances apparaissent fortement liées à leur exercice médical (formation initiale, pathologies traitées, techniques utilisées). Ci-dessous quelques illustrations :

- pour un hématologue interrogé, le tabac favoriserait les anomalies au niveau chromosomique qui sont responsables des cancers hématologiques ;
- les urologues évoquent l'impact du tabac dans le cadre du cancer de la vessie, le maintien des toxines pouvant entraîner une progression du cancer ou des récurrences ;
- les pneumologues exposent des problèmes liés à l'aggravation des phénomènes inflammatoires, qui peuvent nuire à l'efficacité des traitements et le risque de conséquences respiratoires postopératoires ;
- pour les radiothérapeutes, le tabac augmente le risque d'infection, peut provoquer un retard d'action de certaines molécules, augmente la survenue de mucites et rend la radiothérapie moins efficace ;
- les médecins généralistes déclarent que les fumeurs prennent plus de médicaments que les autres, ce qui risque de créer des interactions avec les traitements du cancer ;

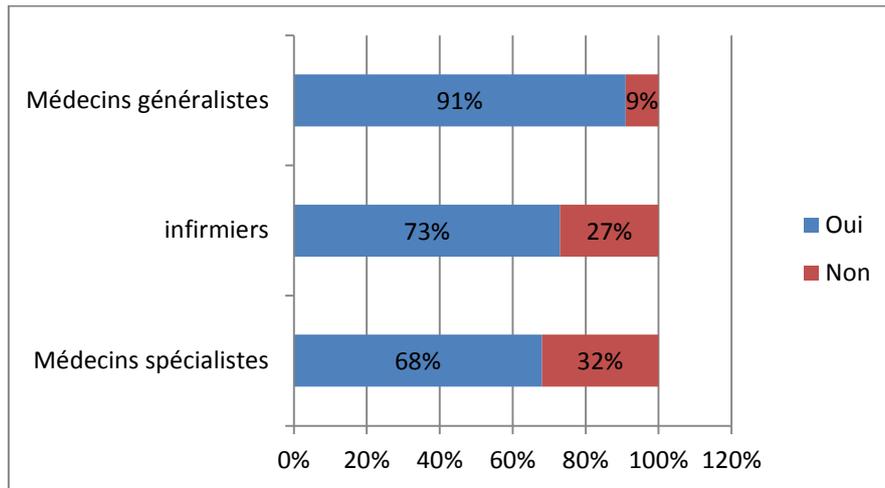
Les infirmiers soulignent les contraintes liées à l'hospitalisation et au risque d'intubation postopératoire pour cause d'encombrement des bronches.

Les résultats de l'étude quantitative et qualitative mettent en exergue une connaissance plus prononcées des effets du tabac chez les professionnels de santé prenant en charge des cancers connus pour être associés au tabac. Cela semble s'expliquer par une connaissance acquise plutôt par la pratique et l'expérience, que documentée et reposant sur des évidences scientifiques.

Connaissance du forfait de prise en charge des substituts nicotiniques

Concernant l'arsenal thérapeutique et la prise en charge des substituts nicotiniques, seuls les deux tiers des médecins spécialistes traitant des patients atteints de cancers savent que les substituts nicotiniques prescrits sont remboursés par l'assurance maladie à hauteur d'un montant forfaitaire annuel (Graphique n°1). Les médecins généralistes et les pneumologues/ORL sont davantage informés de l'existence de ce forfait, respectivement 91 % et 80 %. Ce montant est de 50€ par an et par fumeur depuis 2007. Dans le cadre du plan cancer 2014-2019, en juillet 2015 ce forfait a été triplé pour les patients atteints de cancers.

Figure 15 Pourcentage de professionnels connaissant l'existence d'un forfait annuel de remboursement des substituts nicotiques (Base : 395 MS; 81; inf; 300 MG)



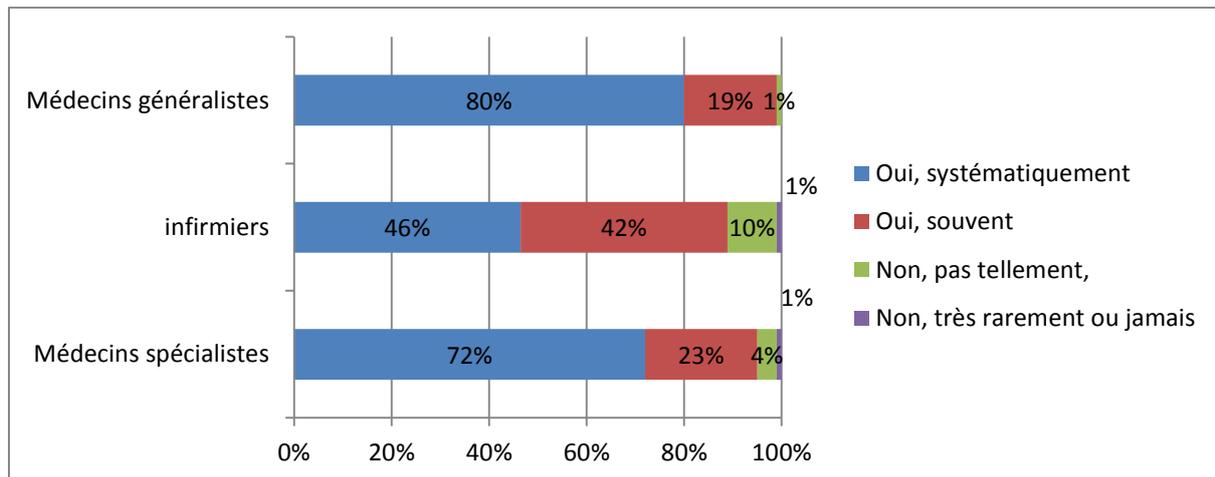
■ Des professionnels de santé sensibilisés pour aborder la question du tabac avec leurs patients

La prise en charge du tabagisme des patients fait partie de la prise en charge en cancérologie

Pour la très grande majorité des professionnels de santé, motiver les patients à arrêter de fumer fait partie intégrante de la prise en charge d'un patient fumeur atteint de cancer (Graphique n°2).

100 % des pneumologues/ORL sont d'accord avec cette assertion. Les infirmiers semblent légèrement moins convaincus (88 %). Cela pourrait s'expliquer par une prévalence tabagique plus importante de cette population et une moins bonne connaissance générale que les médecins sur les effets du tabac pour les patients atteints de cancer.

Figure 16 Pourcentage de professionnels pensant que « motiver le patient à arrêter de fumer » fait partie intégrante de la prise en charge en cancérologie (Base : 395 MS; 81; inf; 300 MG)



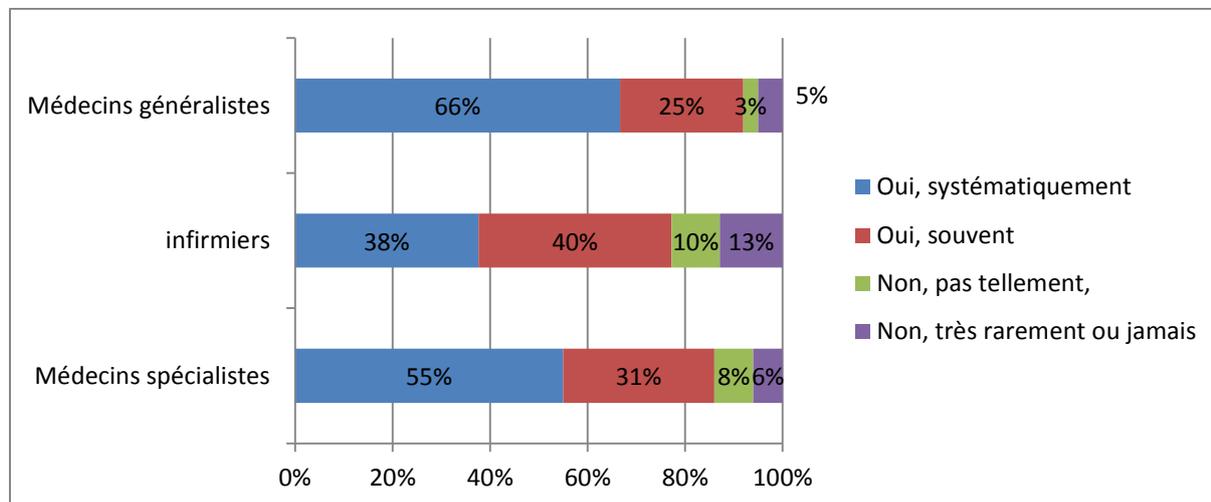
Un rôle assumé pour sensibiliser les patients sur les méfaits du tabac pour l'ensemble des professionnels de santé

Près de 80 % des professionnels de santé considèrent discuter de la consommation de tabac de leurs patients.

Cette évocation de la consommation de tabac avec les patients peut être systématique pour certains professionnels de santé et plus occasionnelle pour d'autres. Ainsi, la quasi-totalité des urologues et des pneumologues/ORL évoquent le sujet (99 % et 97 %). Que ce soit de manière affirmée ou plus diffuse, les

professionnels de santé évoquent l'intérêt de d'arrêter de fumer avec en moyenne 7 à 8 de leurs patients sur 10. Les spécialistes d'organes sont les plus nombreux à en parler : ils le font en moyenne auprès de 84 % de leurs patients. Les ORL et les pneumologues sont les professionnels de santé les plus impliqués en abordant l'arrêt du tabac avec 95 % de leurs patients.

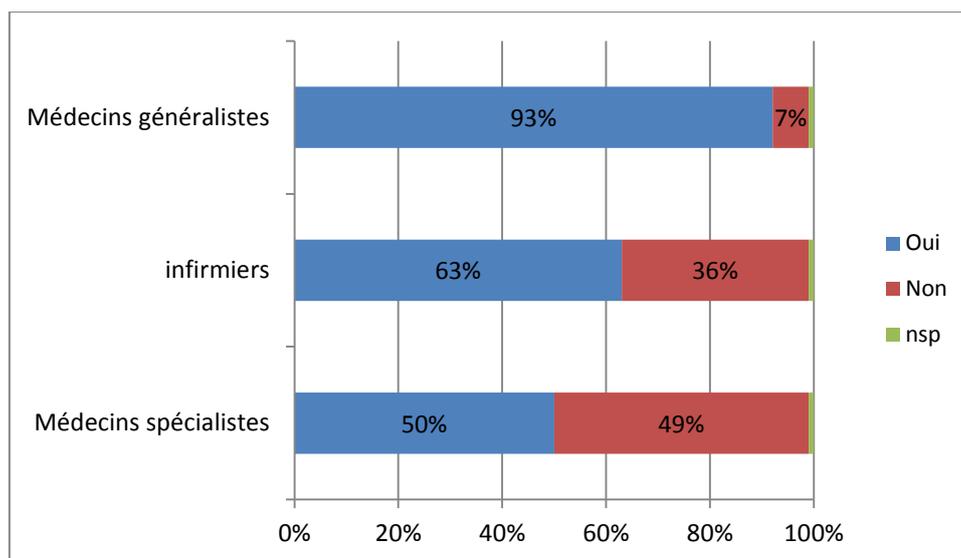
Figure 17 Pourcentage de professionnels qui interrogent leurs patients sur leur consommation de tabac lors de la consultation (Base : 395 MS; 81; inf; 300 MG)



Les médecins généralistes se considèrent davantage dans leur rôle pour accompagner l'arrêt du tabac de leur patient que les autres professionnels de santé

Les médecins généralistes se démarquent véritablement des autres professionnels de santé avec 93 % d'entre eux investis dans l'accompagnement. Un médecin spécialiste sur deux se sent concerné pour accompagner les patients à l'arrêt du tabac, avec une proportion plus forte pour les pneumologues/ORL qui sont 70 % à considérer que cela fait partie de leur rôle.

Figure 18 Pourcentage de professionnels qui considère ce soit de leur rôle d'accompagner leurs patients dans l'arrêt du tabac (Base : 395 MS; 81; inf; 300 MG)



Un sujet pas forcément évoqué de manière spontanée par les professionnels de santé

Concernant les sujets liés à l'hygiène de vie que les professionnels de santé évoquent avec leurs patients atteints de cancer, le tabac et le sevrage tabagique ne sont abordés que par 33 % des infirmiers, 43 % des médecins généralistes et 52 % des médecins spécialistes. Ce sujet est nettement moins discuté que l'alimentation qui est abordée par 78 % des infirmiers et 56 % des médecins généralistes. Les ORL/pneumologues évoquent davantage le tabac (79 %), tandis que les hématologues et les gynécologues semblent moins concernés par le sujet (33 et 37 %). D'après notre enquête, les médecins spécialistes qui ont au sein de leur établissement une consultation spécialisée n'aborderaient pas davantage le sujet.

Tableau 23 Sujet liés à l'hygiène de vie le plus cités par les professionnels de santé comme étant discutés avec les patients (question ouverte)(Base : 395 MS; 81; inf; 300 MG)

Thématiques citées par les professionnels de santé	Médecins spécialistes		Infirmiers		Médecins généralistes	
	Cité en 1er	Total cité	Cité en 1er	Total cité	Cité en 1er	Total cité
Alimentation	30 %	66 %	63 %	78 %	32 %	56 %
Tabac / sevrage tabagique	32 %	52 %	15 %	33 %	29 %	43 %
Activités physiques / sport	16 %	51 %	1 %	29 %	9 %	42 %
Alcool	8 %	30 %	1 %	20 %	4 %	26 %
Soins / Hygiène	4 %	19 %	10 %	44 %	5 %	13 %
Diabétique / prise de poids	1 %	6 %	2 %	4 %	1 %	3 %
Compléments alimentaires	-	1 %	-	5 %	-	12 %
Autres	5 %	22 %	5 %	45 %	6 %	28 %
(nsp)	-	1 %	-	3 %	-	4 %

L'enquête qualitative a permis de constater que contrairement à ce que leur niveau global de connaissance pouvait laisser présager, les professionnels de santé n'évoquent pas spontanément le tabagisme dans les sujets abordés avec le patient atteint de cancer. Ils utilisent un discours médical centré sur la maladie et le parcours de soins sans y intégrer cette problématique. Leur principale préoccupation est que le patient comprenne ce qui lui arrive, qu'il prenne conscience du chemin à mener et qu'il y adhère. Des entretiens menés avec des patients atteints de cancer (cf. enquête qualitative détaillée ci-dessous), mettent en évidence un discours des professionnels de santé sur le tabagisme sommaire et n'incluant pas les informations relatives à l'effet du tabagisme sur l'efficacité ou les effets secondaires de la prise en charge de leur cancer.

Le médecin généraliste se distingue des autres professionnels de santé avec un discours tourné sur le moral du patient. Il faut lui donner confiance et être un point d'appui pour lui et sa famille.

« Ensuite on essaie que le patient change le moins de choses possibles dans sa vie bien entendu, s'il est sportif il continue à faire son sport, en fonction de ce qui est possible. Je crois qu'il faut rester dans la vie, il faut qu'il ait une poire pour la soif, une porte de sortie où il puisse oublier sa maladie, je crois que ça c'est important »

Les sujets liés à l'hygiène de vie sont quasiment toujours évoqués par les infirmières dans les consultations avec les patients atteints de cancers, mais les infirmières semblent se sentir plus à l'aise à parler de problèmes de nutrition car le message sur le tabac est déjà connu et ne concerne pas l'ensemble des patients ayant un cancer.

Pour certains professionnels de santé, parler du tabac lors d'une prise en charge en cancérologie ne semble pas être le bon moment car le tabac peut être vécu par le professionnel de santé comme une habitude réconfortante face à une situation très anxiogène.

« Il y a deux choses à gérer, quand on a à gérer un traitement lourd et qu'on sent que la personne est déjà en difficultés psychologiques et qu'on sent que le tabagisme fait partie de ce maintien de cette psychologie, insister sur le fait d'arrêter le tabac va entraîner encore plus une fragilité psychologique ».

1.3 Pratiques d'accompagnement à l'arrêt du tabac

■ Les moments propices à la prise en charge

Les données de la littérature montrent une plus grande efficacité de l'intervention d'aide à l'arrêt du tabac lorsque celle-ci est menée en début de prise en charge pour les patients atteints de cancer. Ceci car l'annonce d'un diagnostic de cancer déclenche chez certains patients un désir de changer son mode de vie et de rompre avec des comportements à risque (cf. étude VICAN2, INCa).

Pourtant, les entretiens avec les professionnels de santé soulignent que la sensibilisation à l'arrêt du tabac est rarement abordée au moment de l'annonce du diagnostic car ils ont trop de sujets à discuter et ne pensent pas que les patients soient en état psychologique pour écouter un message de prévention.

« À l'annonce non parce qu'à l'annonce on a d'autres idées, je pense que l'annonce c'est déjà tellement difficile, on ne va déjà pas parler de ça alors qu'il y a l'annonce, faut savoir ce qu'on fait avec l'annonce ».

Le sujet peut être abordé ou ré abordé par les infirmiers qui voient les patients suite au diagnostic et dispensent plus d'informations sur son parcours de soins.

« Toutes les consultations sont propices mais le moment où il est le plus réceptif dans le cadre du cancer c'est le plus tôt possible, donc effectivement le diagnostic ».

La période de la chirurgie/radiothérapie et la chimiothérapie semblent également particulièrement propices pour aborder l'arrêt du tabac. Le patient est moins sous le « choc » émotionnel de l'annonce selon certains. Les professionnels de santé peuvent appuyer leurs messages de prévention sur des arguments scientifiques concrets.

« On leur dit « si vous fumez alors que vous êtes en radiothérapie, c'est comme si vous mettiez de l'acide sur vos muqueuses qui sont déjà inflammatoires ». On essaie d'avoir des arguments médicaux, enfin un argument médical de poids ».

La phase de la rémission est considérée par l'ensemble des professionnels de santé interrogés comme une période propice à réitérer un message de prévention et à accompagner son patient à un changement de comportement. Il s'agit également d'une période dans laquelle les patients ayant fait une tentative d'arrêt pendant le traitement du cancer peuvent rechuter et donc il est important que les professionnels de santé continuent à être vigilants durant cette phase.

« parce qu'ils ont passé une première étape, ils sont soulagés, l'annonce anxiogène du cancer est diminuée par le fait qu'ils ont été traités, qu'ils sont actuellement en rémission donc peut-être que là, c'est le moment de rebondir ».

Il est important de porter à la connaissance des professionnels de santé le fait que le conseil d'arrêt et la proposition d'un accompagnement sont efficaces lorsqu'ils sont proposés très précocement dans le parcours de soins, à proximité de l'annonce du cancer (cf. partie 3).

■ Les moyens proposés aux patients pour arrêter de fumer

78 % des médecins spécialistes et 80 % des infirmiers orientent leur patient vers des consultations dédiées à l'addiction, que ce soit vers leur médecin traitant ou les spécialistes d'addictologie. Une majorité des médecins généralistes considérant que l'accompagnement des patients à l'arrêt fait partie de leur mission n'orientent pas leur patient atteint de cancer vers des spécialistes mais proposent pour 79 % d'entre eux des substituts nicotiques pour arrêter de fumer.

La cigarette électronique est peu proposée. Elle l'est toutefois par (18 %) des médecins généralistes, qui sont également les plus nombreux à proposer un soutien psychologique (24 %).

Tableau 24 Pourcentage de réponse à la question « Que proposez-vous généralement comme moyens à vos patients atteints de cancer qui ont envie d'arrêter de fumer? » (question ouverte - réponses spontanées) (Base : 395 MS; 81; inf; 300 MG)

	Orientation vers une consultation dédiée	Substitut / médicament d'aide à l'arrêt	La cigarette électronique	Soutien psychologique
Médecins spécialistes	78 %	37 %	14 %	11 %
Infirmiers	80 %	49 %	9 %	9 %
Médecins généralistes	41 %	79 %	18 %	24 %
Pharmaciens	25 %	91 %	4 %	ns

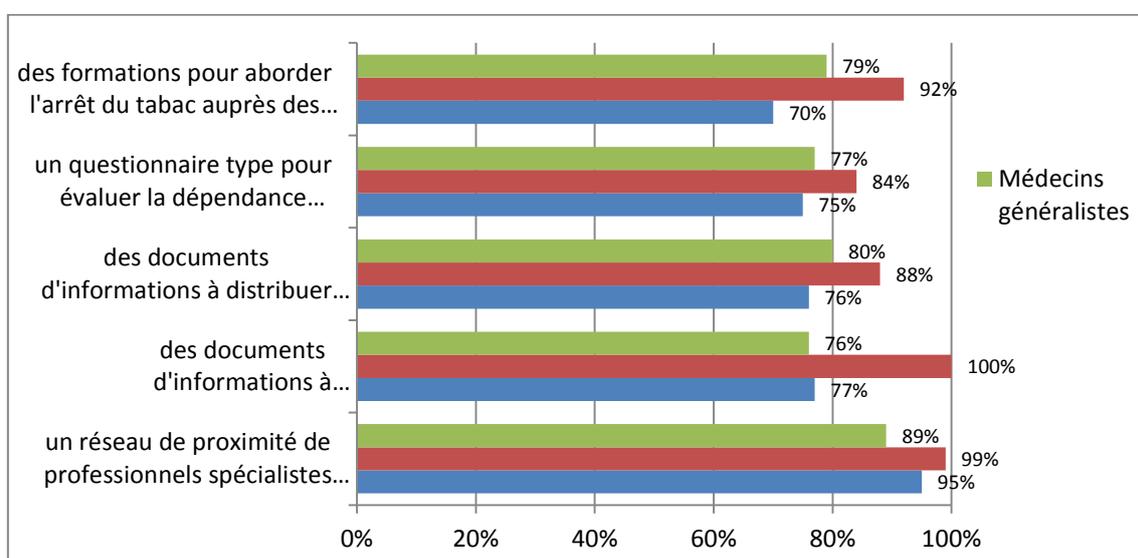
■ Les besoins répertoriés des professionnels de santé pour accompagner leurs patients fumeurs

Les professionnels de santé sont demandeurs d'éléments qui peuvent les aider à mieux accompagner leurs patients à arrêter de fumer. En effet, toutes les propositions remportent 70 % ou plus d'adhésion.

Le réseau de proximité de spécialistes pouvant accompagner les patients à arrêter de fumer est plébiscité par plus de neuf professionnels de santé sur dix. Un annuaire recensant de nombreuses consultations de tabacologie à travers toute la France est déjà disponible sur le site Tabac Info Service.fr mais ne semble pas être connu par les professionnels de santé.

On notera également, d'après le tableau n°5, que les infirmiers jugent toutes les propositions faites encore plus utiles à leurs pratiques que les médecins.

Figure 19 Pourcentage de réponse à la question « diriez-vous qu'ils seraient utiles pour vous dans votre pratique ? » (Base : 395 MS; 81; inf; 300 MG)



■ Les freins des professionnels de santé pour ne pas aborder l'intérêt du sevrage tabagique

L'état de santé du patient principal critère pour ne pas aborder l'arrêt du tabac

Les professionnels de santé identifient plusieurs paramètres du patient pour ne pas aborder avec lui l'arrêt du tabac (type de cancer, âge, pronostic, situation socio-économique, etc.)

Les résultats des enquêtes qualitative et quantitative ont permis de mettre en avant plusieurs critères :

Le mauvais pronostic du patient

75 % des médecins spécialistes, 65 % des infirmiers et 63 % des médecins généralistes considèrent que le mauvais pronostic est la principale raison pour ne pas aborder l'arrêt du tabac avec leur patient.

« Le patient qui vient sur un brancard en fin de vie, ce n'est pas un patient chez qui on va parler d'arrêt du tabac, il ne va pas être réceptif à un tel discours parce qu'il ne lui reste que ça comme plaisir ».

L'état psychiatrique d'un patient

Un trouble de l'état psychiatrique du patient (dépression, schizophrénie, psychoses, etc.) constitue pour les professionnels de santé un critère pour ne pas aborder l'arrêt du tabac. 52 % des médecins spécialistes ne l'abordent pas car ils ont le sentiment que le tabac pourrait être un anxiolytique, un antidépresseur pour des patients déprimés, ou ils considèrent que leurs psychoses sont trop importantes et les éloignent de la réalité et de la prise de conscience de la maladie.

« Ca dépend si je peux lui parler ou pas, il y a des psychoses où on ne peut pas s'adresser aux gens, ils sont dans un autre monde, on ne peut les atteindre. »

« Des malades atteints de maladies psychiatriques, ça complique encore la prise en charge, on doit avoir un discours un peu plus adapté à leur état. »

L'âge avancé du patient

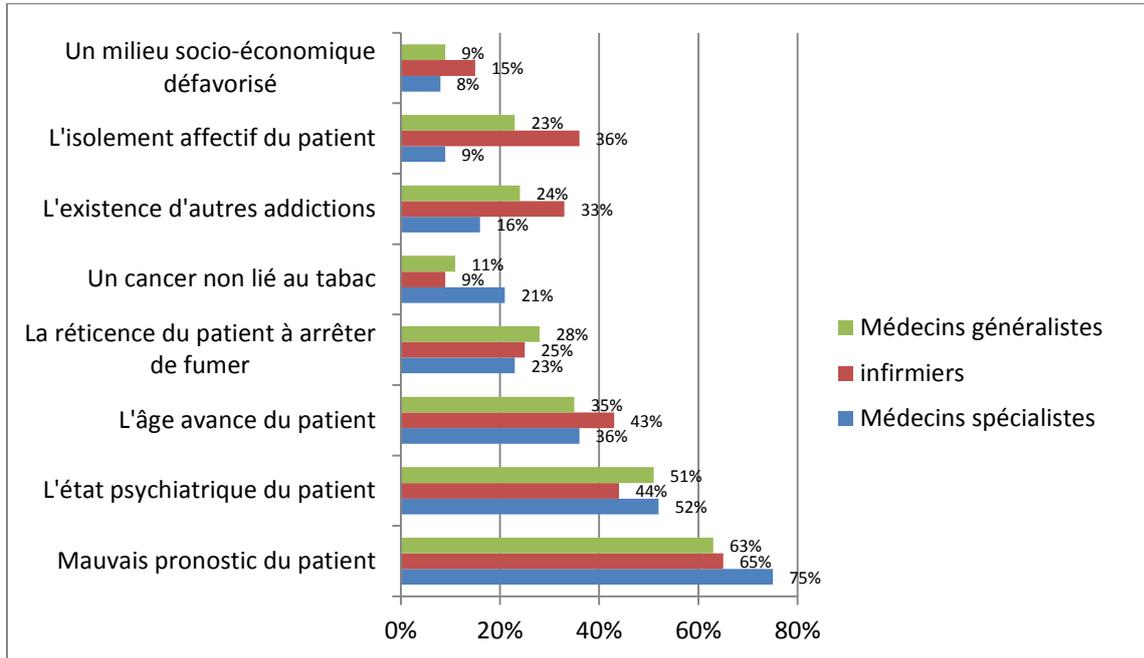
Pour les professionnels de santé, l'effort de sensibilisation sur l'arrêt du tabac doit principalement concerner les patients jeunes. Selon eux, ce profil de patient doit mettre toutes les chances de son côté. Le tabac est moins ancré dans sa vie, il peut inverser la tendance. Les professionnels de santé se montrent finalement très fatalistes envers les personnes âgées qui continuent de fumer.

« Le sujet jeune est beaucoup plus adhérent à l'arrêt du tabac, beaucoup plus sensibilisé que le sujet âgé de plus de 70 ans. »

Entre 35 et 43 % des professionnels de santé considèrent que l'âge avancé du patient constitue un des critères pour ne pas aborder l'arrêt du tabac avec le patient.

« Est-ce qu'il faut impérativement dire à une personne de 80 ans qui a un cancer généralisé mais qui est stabilisé, dont on sait qu'il va vivre avec une espérance de 12 à 18 mois, est-ce qu'il faut lui dire d'arrêter de fumer sachant que les traitements qu'on va lui faire vont lui soulager la douleur. »

Figure 20 Pourcentage de réponse à la question « Parmi les critères suivants, relatif au patient, quels sont ceux sur lesquels vous vous appuyez principalement pour décider de ne pas parler de l'intérêt du sevrage tabagique ? »(Base : A ceux qui parlent de l'intérêt d'arrêter de fumer à moins de 100 % de leurs patients (spécialiste d'oncologie : 85 ; Spécialistes d'organe : 98 ; MG : 114 ; Infirmiers 52)

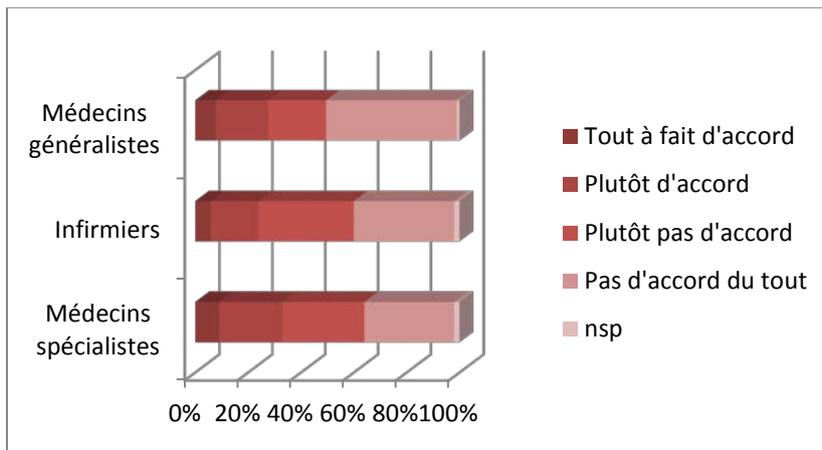


Le manque de temps n'est pas un frein à la prévention du tabagisme

Entre 65 et 74 % des professionnels de santé interrogés ne sont pas d'accord avec l'assertion que la prévention contre le tabagisme du patient atteint de cancer prend trop de temps pour être abordée.

Parmi les médecins spécialistes, les pneumologues/ORL ne sont que 23 % à considérer que cela est trop chronophage, ce chiffre peut s'élever à 42 % pour les radiothérapeutes.

Figure 21 Pourcentage de réponse oui à l'assertion suivante « La prévention contre le tabagisme du patient atteint de cancer prend trop de temps pour être abordée »



Encadré 1. Relation entre le tabagisme des professionnels de santé et accompagnement au sevrage des patients atteints de cancer

Dans la littérature scientifique, des études ont montré que le statut tabagique des professionnels de santé influence leur aptitude à prendre en compte la prévention tabagique lors de leur pratique quotidienne ([Rice 2001 ; Vasquez 1990]).

Nous avons ainsi questionné le statut tabagique des professionnels de santé intervenant auprès de patients atteints de cancer. Dans cet échantillon, 15 % des médecins spécialisés en oncologie sont des fumeurs, dont 11 % fument quotidiennement. La prévalence tabagique des médecins généralistes est de 19 % (dont 14 % quotidiens) et celle des infirmiers est de 28 % (20 % quotidiennement).

Ces résultats vont dans le sens d'un tabagisme moins important chez les professionnels de santé que celui de la population générale diplômée. Les dernières données du baromètre santé 2014 montrent en effet que la prévalence tabagique quotidienne des personnes ayant un diplôme supérieur à celui du bac est de 20 % (Guignard, 2015). Pour rappel, la prévalence tabagique des médecins généralistes (n= 2073) était de 32 % en France en 1998 (Josseran, *Europ Journal of Public Heath*, 2005).

Dans cet échantillon, il est également intéressant d'observer que les professionnels de santé qui fument quotidiennement déclarent consommer en moyenne 4 cigarettes par jour. Ce chiffre est nettement en dessous de celui constaté dans la population générale qui est de 13.8 cigarettes par jour (Inpes 2015). Il ne peut être exclu l'existence d'un biais déclaratif dans cette population, biais qui n'existe pas dans la population générale.

Bien qu'il soit difficile de comparer des enquêtes ayant des méthodologies différentes, cette étude permet d'avoir un nouvel éclairage sur la prévalence tabagique des professionnels de santé en France.

Les médecins seraient donc moins nombreux à fumer et fumeraient moins de cigarettes par jour que le reste de la population.

Il est intéressant de souligner que, d'après les résultats de cette enquête, les professionnels de santé fumeurs ont moins tendance à parler de la consommation de tabac à leurs patients que les autres (74 % en parlent pour les fumeurs *versus* 82 % pour les non-fumeurs).

Ils évoquent également moins avec leurs patients les effets du tabac sur l'efficacité de la prise en charge (63 % pour les fumeurs *versus* 71 pour les non-fumeurs).

Ces résultats montrent qu'un professionnel de santé fumeur serait moins enclin à promouvoir le sevrage tabagique de ses patients et qu'il serait donc important que la prévalence tabagique des professionnels de la santé diminue encore et rejoigne celle de leurs homologues américains, Australien et Anglais, autour de 4 %, pour faire office de modèle auprès de la population générale (Smith et al. *BMC*, 2005).

2. Enquête qualitative menée auprès de patients atteints de cancer

2.1 Cadre méthodologique de l'enquête

L'INCa a missionné l'institut BVA pour élaborer une enquête qualitative auprès de 30 patients fumeurs pris en charge pour un cancer. L'entretien semi directif d'une heure s'est déroulé en face à face ou par téléphone quand l'état de fatigue du patient le nécessitait. Les entretiens ont été réalisés entre mars et avril 2014.

Parmi cet échantillon, la moitié des patients (15 patients) ont arrêté de fumer pendant le traitement et l'autre moitié continue de fumer :

- 7 patients sont traités pour un cancer d'ORL, 3 pour un cancer du col de l'utérus, 7 pour un cancer du sein, 4 pour un cancer hématologique et 9 patients pour un autre cancer ;
- 10 patients provenaient de la région parisienne, 6 patients de l'agglomération Bordelaise, 7 patients de Lille et 7 patients de Normandie (axe Dieppe- Le Havre- Rouen).

Les patients étaient à des stades différents de leur prise en charge : en cours de traitement ou en fin de traitement aigu.

L'entretien a permis au patient de parler de la prise en charge de son cancer dans sa globalité, de son ressenti, de sa relation avec les soignants. Il a progressivement été amené à s'exprimer sur les thématiques de l'hygiène de vie, des comportements de santé puis plus précisément de son tabagisme.

2.2 La tabac dans le discours des patients

Il ressort des entretiens avec les patients que lorsqu'ils prennent connaissance de leur maladie, leur préoccupation première est de savoir s'ils vont guérir ou non. D'autres sujets de préoccupations viennent s'ajouter à cette inquiétude, à savoir se nourrir ainsi que la pratique d'activités liées à leur forme physique et au rapport à leur corps.

Le fait de fumer n'apparaît pas de manière spontanée et ne paraît pas être leur préoccupation première lorsqu'on parle de changement ou d'impact sur les habitudes de vie. Le fait de continuer à fumer n'est pas quelque chose qui semble avoir une influence sur leur maladie, même s'ils sont parfaitement conscients que fumer est mauvais pour la santé.

« Moi j'ai pensé nourriture ou régime alimentaire »

« Il a fallu que je change mon alimentation, que je me prive de petites choses, et je n'ai pas eu envie de me priver du tabac, même si c'est un plaisir très malsain et qui vous empoisonne. »

2.3 La perception du message délivré par le professionnel de santé sur le tabac

Alors que la grande majorité des professionnels de santé déclarent parler de la consommation de tabac avec les patients, l'enquête qualitative sur la perception des patients a permis de souligner que le thème du tabac semble paradoxalement peu entendu dans le discours des médecins. Cela peut s'expliquer par une connaissance de l'ensemble de la population sur les effets du tabac sur la santé (« le tabac tue », « le tabac est mauvais pour la santé », « fumer provoque le cancer », etc.). Selon les patients, la thématique du tabac est abordée différemment selon la localisation du cancer et seulement si le tabac est connu pour être un facteur de risque important.

Les patients déclarent également qu'ils ne le mentionnent pas souvent d'eux-mêmes, par peur d'être jugés et réprimandés pour leur addiction. Ils développent un sentiment de culpabilité et de honte vis-à-vis du médecin.

De manière générale, les patients mettent en évidence un réel manque de soutien de la part des professionnels de santé, ainsi qu'un manque d'écoute, d'accompagnement psychologique, d'empathie ou de suivi individualisé.

Ils estiment, quand la thématique est abordée, que le discours est généralement très simpliste, que le message ressemble à celui de « monsieur tout le monde ».

« Ah non là rien du tout, ça n'a pas été dit mais c'était vraiment « débrouillez-vous ». Ce n'était pas leur problème visiblement. Ils sont là pour traiter, vérifier que tout marche bien et point final. »

« Oui, on m'a posé la question, ça s'est arrêté là. »

« Au départ, il m'a demandé si je fumais, j'ai dit oui, et après quand il m'a dit que j'avais un cancer, il m'a dit que ce serait bien d'arrêter de fumer mais point, c'est tout ».

« On n'en a pas parlé pendant.... Il m'a juste demandé si je fumais. Je lui ai dit oui, il m'a dit : vous savez que ce n'est pas bon le tabac. Oui, on le sait tous. Mais après on n'en a pas reparlé. »

■ **Le médecin généraliste semble plus impliqué dans la prévention :**

Les médecins généralistes, et les infirmiers seraient perçus comme plus aptes à sensibiliser sur les dangers du tabac et à accompagner leurs patients dans le sevrage tabagique. Les médecins généralistes ont un discours plus percutant du fait de la proximité avec leurs patients, étant donné qu'ils les connaissent mieux et qu'ils ont noué des relations avec eux.

« Le médecin de famille, si on le voit régulièrement, c'est lui qui vous connaît le mieux, donc s'il sait qu'on est un gros fumeur, il faudrait qu'il insiste même gentiment que si on continue à fumer, on a tels risques ».

Les infirmiers sont perçus comme ayant une vraie capacité d'écoute, d'empathie et d'accompagnement qui met les patients plus en confiance.

« Moi je tire mon chapeau aux infirmiers, aux aides-soignants, je suis tombé sur des gens hyper agréables, qui étaient toujours d'une attention, c'est ce qui m'a permis d'avoir un peu surmonté ce que j'avais subi au niveau médical, opérations. »

« Je partais dans le petit parc, j'allais fumer ma cigarette, elles le sentaient « ah on a été fumé, ce n'est pas bien », mais voilà il y a cette approche sympathique. »

Au cours des entretiens, certains professionnels de santé apparaissent pour les patients plus légitimes à participer à la sensibilisation et à l'accompagnement de l'arrêt du tabac. Il s'agit principalement du médecin généraliste, qui a une approche moins neutre, plus individualisée, plus axée sur le versant psychologique. L'oncologue a été également mentionné quelques fois, notamment par son rôle central auprès du patient atteint de cancer. Paradoxalement, les infirmiers pourtant très appréciés pour leur écoute n'apparaissent pas comme légitime dans la prévention du tabagisme auprès des patients. Cela pourrait s'expliquer par un possible manque de crédibilité car ils sont souvent proches du patient, et plus fumeurs que les autres professionnels de santé.

2.4 Différents profils de patients atteints de cancer face à l'arrêt du tabac

Les entretiens menés auprès de 30 patients fumeurs ont permis de mettre en exergue trois profils « types ». Ces profils sont décrits ici à titre indicatif, mais d'autres enquêtes et recherches sociologiques sont nécessaires pour pouvoir affiner les profils des patients vis-à-vis du tabac.

■ **Les décidés**

Ces patients sont le plus souvent atteints d'un cancer connu pour être fortement associé au tabac, comme le poumon et ORL.

L'apparition du cancer a fait apparaître chez eux une prise de conscience et une volonté pour arrêter de fumer. Le cancer a malheureusement été le déclic qu'ils attendaient pour arrêter.

« Quand il m'a dit que vous avez ça et ça, je me suis dit je vais aller fumer une cigarette (...) puis je ne sais pas, de ce jour-là j'ai dit à mon mari, j'arrête ! ».

Chez ces patients, l'arrêt est soudain, souvent du jour au lendemain.

« Fini, j'avais un paquet dans la poche, je l'ai donné à mon mari qui l'a jeté, je fumais 10/12 cigarettes voire un paquet par moment ».

Sans avoir une connaissance scientifique poussée, ce profil de patient « décidés » est convaincu que le tabac a un effet néfaste sur l'efficacité de ses traitements pour guérir du cancer. Ils ont donc arrêté de fumer et leur discours sur le tabac est devenu très négatif.

■ Les engagés

Ces patients sont le plus souvent atteints de cancers non connus pour être directement associés au tabac (autres que poumon/ORL).

Ils ressentent une culpabilité de continuer à fumer et ne pas arriver à arrêter. Ils connaissent l'effet toxique du tabac, mais ne l'associe pas à leur cancer. Ils sont plutôt sensibles aux messages permettant de modifier leur alimentation ou de ceux qui prônent une plus grande activité physique.

Ce profil de patients a le point commun d'avoir fait plusieurs tentatives d'arrêt sans réussite. Ils ont essayé plusieurs méthodes de sevrage, de celles recommandées par la HAS et ayant démontrées leurs efficacités comme les patches de nicotine, les gommes, etc. à des techniques n'ayant pas démontré une efficacité supérieure à l'effet placebo telles que la médecine douce (Acupuncture, hypnose). Ils ont également été très attirés par l'utilisation de la cigarette électronique pour arrêter de fumer

Sans les faire arrêter, l'apparition du cancer a entraîné une diminution de leur consommation de tabac.

« Oui, j'ai toujours en tête d'arrêter. Peut-être que j'arrêterai quand je serai à la retraite, que je ferai des activités qui me plaisent vraiment. [...] plus ça va, plus j'ai de la volonté et je pense que j'y arriverai un jour. »

Ces patients rencontrent des difficultés importantes pour arrêter de fumer. Les barrières et freins à cet arrêt sont souvent exprimés par des vies difficiles : épreuves familiales, professionnelles, soucis financiers, présence d'un entourage fumeur.

Ils regrettent souvent l'absence de soutien psychologique :

« Oui j'aimerais arrêter de fumer mais c'est psychologique, je pense que c'est dans ma tête que je n'y arrive pas... je ne sais pas, le manque.... ».

■ Les défaitistes

Ces patients peuvent être définis comme fatalistes, souvent isolés, hermétiques aux paroles des autres.

Ces patients sont atteints de tous types de cancers (cancer ORL/poumon et autres).

Ils sont très dépendants au tabac et n'envisagent pas d'arrêter leur consommation. Ils ont la conviction que le tabac n'est pas l'unique cause de leur maladie, ils relient leur maladie au destin et se justifie en prenant pour exemples les non-fumeurs atteints de cancer. Ils déclarent que la cigarette est l'un de leurs principaux plaisirs dans la vie.

Au cours des entretiens, ces profils ont tendance à dénigrer l'influence que pourraient avoir l'entourage, les médecins, et les institutions de santé sur leur décision d'arrêter de fumer.

« Mais en moi je disais cause toujours ».

« Je crois que quand on est vraiment fumeur ça nous passe au-dessus. »

Ils estiment qu'arrêter de fumer est une décision qui n'appartiendrait qu'à eux-seuls et qui dépendrait de leur seule volonté. Leur message n'a pas évolué et ce malgré l'apparition du cancer.

« De toute façon sur le tabac, tout le monde sait que le tabac, ce n'est pas bon. Ça tue, on le sait, mais quand on n'a pas le déclic d'arrêter, on n'a pas le déclic », c'est tout ! ».

Encadré 2 Comparaison avec des enquêtes internationales similaires

En 2012, l'American Society of Clinical Oncology a interrogé 1197 de ses membres par une enquête internet sur l'évaluation leurs pratiques concernant l'évaluation du tabac, les aides à l'arrêt proposés, leur perception et les barrières rencontrées pour traiter cette thématique avec leur patient atteint de cancer. Les résultats ont montré que 90 % des oncologues interrogés posent la question du tabac lors de leur premier entretien avec leur patient. 80 % demandent à leur patients s'il souhaite arrêter et moins de la moitié leur propose des aides pour arrêter de fumer (44 %). Les principales barrières rencontrées par les professionnels de santé pour aider les personnes à arrêter de fumer sont le manque de formation adéquat (75 %) et la réticence du patient aux traitements d'arrêt du tabac. Le manque de temps et de ressources sont moins fréquemment reportés (respectivement par 42 % et 45 % d'entre eux). Seul 8 % des professionnels en oncologie considèrent que faire arrêter de fumer le patient atteint de cancer est une perte de temps (Warren, Journal of oncology practice, 2013).

Cette enquête des membres de l'ASCO a des résultats similaires à ceux obtenus auprès de 1507 oncologues thoracique membre de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (Warren et al. J Thorac Oncol. 2013).

Bibliographie

- Aarts, M. J., C. B. Kamphuis, et al. (2013). "Educational inequalities in cancer survival: a role for comorbidities and health behaviours?" J Epidemiol Community Health**67**(4): 365-373.
- Al-Mamgani, A., P. H. van Rooij, et al. (2014). "Radiotherapy for T1a glottic cancer: the influence of smoking cessation and fractionation schedule of radiotherapy." Eur Arch Otorhinolaryngol**271**(1): 125-132.
- Alberg, A. J., D. R. Shopland, et al. (2014). "The 2014 Surgeon General's report: commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US Surgeon General and updating the evidence on the health consequences of cigarette smoking." Am J Epidemiol**179**(4): 403-412.
- Ali, R. A., C. Dooley, et al. (2011). "Clinical features, treatment, and survival of patients with colorectal cancer with or without inflammatory bowel disease." Clin Gastroenterol Hepatol**9**(7): 584-589 e581-582.
- Alsadius, D., M. Hedelin, et al. (2011). "Tobacco smoking and long-lasting symptoms from the bowel and the anal sphincter region after radiotherapy for prostate cancer." Radiother Oncol**101**(3): 495-501.
- An, Y., A. Kiang, et al. (2012). "Cigarette smoke promotes drug resistance and expansion of cancer stem cell-like side population." PLoS One**7**(11): e47919.
- Ando, M., I. Okamoto, et al. (2006). "Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib." J Clin Oncol**24**(16): 2549-2556.
- Angarita, F. A., S. A. Acuna, et al. (2011). "Perioperative variables associated with surgical site infection in breast cancer surgery." J Hosp Infect**79**(4): 328-332.
- Balduyck, B., P. Sardari Nia, et al. (2011). "The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery." Eur J Cardiothorac Surg**40**(6): 1432-1437; discussion 1437-1438.
- Banerjee, J., H. A. Al-Wadei, et al. (2013). "Chronic nicotine inhibits the therapeutic effects of gemcitabine on pancreatic cancer in vitro and in mouse xenografts." Eur J Cancer**49**(5): 1152-1158.
- Barrera, R., W. Shi, et al. (2005). "Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy." Chest**127**(6): 1977-1983.
- Baser, S., V. R. Shannon, et al. (2006). "Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status." Chest**130**(6): 1784-1790.
- Baxi, S. S., L. C. Pinheiro, et al. (2014). "Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer." Cancer**120**(10): 1507-1513.
- Bellizzi, K. M., J. H. Rowland, et al. (2005). "Health behaviors of cancer survivors: examining opportunities for cancer control intervention." J Clin Oncol**23**(34): 8884-8893.
- Berube, S., J. Lemieux, et al. (2014). "Smoking at time of diagnosis and breast cancer-specific survival: new findings and systematic review with meta-analysis." Breast Cancer Res**16**(2): R42.
- Bittner, N., G. S. Merrick, et al. (2008). "Primary causes of death after permanent prostate brachytherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys**72**(2): 433-440.
- Bjerkaas, E., R. Parajuli, et al. (2014). "The association between lifetime smoking exposure and breast cancer mortality--results from a Norwegian cohort." Cancer Med**3**(5): 1448-1457.
- Boffetta, P., F. Merletti, et al. (1997). "Prognostic factors and survival of laryngeal cancer patients from Turin, Italy. A population-based study." Am J Epidemiol**145**(12): 1100-1105.
- Boorjian, S., J. E. Cowan, et al. (2007). "Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor." J Urol**177**(3): 883-887; discussion 887-888.
- Boyle, T., L. Fritschi, et al. (2013). "Lifestyle factors associated with survival after colorectal cancer diagnosis." Br J Cancer**109**(3): 814-822.
- Braithwaite, D., M. Izano, et al. (2012). "Smoking and survival after breast cancer diagnosis: a prospective observational study and systematic review." Breast Cancer Res Treat**136**(2): 521-533.
- Browman, G. P., E. A. Mohide, et al. (2002). "Association between smoking during radiotherapy and prognosis in head and neck cancer: a follow-up study." Head Neck**24**(12): 1031-1037.
- Browman, G. P., G. Wong, et al. (1993). "Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer." N Engl J Med**328**(3): 159-163.
- Browning, K. K., K. L. Ahijevych, et al. (2000). "Implementing the Agency for Health Care Policy and Research's Smoking Cessation Guideline in a lung cancer surgery clinic." Oncol Nurs Forum**27**(8): 1248-1254.
- Chen, A. M., L. M. Chen, et al. (2011). "Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with unfavorable outcome." Int J Radiat Oncol Biol Phys**79**(2): 414-419.
- Chen, C. H., C. T. Shun, et al. (2007). "Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer." BJU Int**100**(2): 281-286; discussion 286.
- Chen, J., R. Jiang, et al. (2010). "Prognostic factors for limited-stage small cell lung cancer: a study of 284 patients." Lung Cancer**67**(2): 221-226.

- Chen, J., Y. Qi, et al. (2012). "Effect of cigarette smoking on quality of life in small cell lung cancer patients." Eur J Cancer**48**(11): 1593-1601.
- Cheung, M. C., K. Hamilton, et al. (2009). "Impact of teaching facility status and high-volume centers on outcomes for lung cancer resection: an examination of 13,469 surgical patients." Ann Surg Oncol**16**(1): 3-13.
- Daniel, M., F. J. Keefe, et al. (2009). "Persistent smoking after a diagnosis of lung cancer is associated with higher reported pain levels." J Pain**10**(3): 323-328.
- Dasgupta, P., R. Kinkade, et al. (2006). "Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin." Proc Natl Acad Sci U S A**103**(16): 6332-6337.
- Davis, G. B., M. Peric, et al. (2013). "Identifying risk factors for surgical site infections in mastectomy patients using the National Surgical Quality Improvement Program database." Am J Surg**205**(2): 194-199.
- Day, G. L., W. J. Blot, et al. (1994). "Second cancers following oral and pharyngeal cancer: patients' characteristics and survival patterns." Eur J Cancer B Oral Oncol**30B**(6): 381-386.
- de Blacam, C., A. A. Ogunleye, et al. (2012). "High body mass index and smoking predict morbidity in breast cancer surgery: a multivariate analysis of 26,988 patients from the national surgical quality improvement program database." Ann Surg**255**(3): 551-555.
- de Perrot, M., M. Licker, et al. (2000). "Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma." J Thorac Cardiovasc Surg**119**(1): 21-26.
- Demark-Wahnefried, W., B. M. Pinto, et al. (2006). "Promoting health and physical function among cancer survivors: potential for prevention and questions that remain." J Clin Oncol**24**(32): 5125-5131.
- Dinicola, S., V. Morini, et al. (2013). "Nicotine increases survival in human colon cancer cells treated with chemotherapeutic drugs." Toxicol In Vitro**27**(8): 2256-2263.
- Ditre, J. W. and T. H. Brandon (2008). "Pain as a motivator of smoking: effects of pain induction on smoking urge and behavior." J Abnorm Psychol**117**(2): 467-472.
- Ditre, J. W., B. D. Gonzalez, et al. (2011). "Associations between pain and current smoking status among cancer patients." Pain**152**(1): 60-65.
- Do, K. A., M. M. Johnson, et al. (2004). "Longitudinal study of smoking patterns in relation to the development of smoking-related secondary primary tumors in patients with upper aerodigestive tract malignancies." Cancer**101**(12): 2837-2842.
- Doll, R., R. Peto, et al. (2004). "Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors." BMJ**328**(7455): 1519.
- Doll, R., R. Peto, et al. (1994). "Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors." BMJ**309**(6959): 901-911.
- Duffy, S. A., D. L. Ronis, et al. (2007). "Depressive symptoms, smoking, drinking, and quality of life among head and neck cancer patients." Psychosomatics**48**(2): 142-148.
- Duffy, S. A., D. L. Ronis, et al. (2006). "A tailored smoking, alcohol, and depression intervention for head and neck cancer patients." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**15**(11): 2203-2208.
- Duffy, S. A., J. E. Terrell, et al. (2002). "Effect of smoking, alcohol, and depression on the quality of life of head and neck cancer patients." Gen Hosp Psychiatry**24**(3): 140-147.
- Eifel, P. J., A. Jhingran, et al. (2002). "Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer." J Clin Oncol**20**(17): 3651-3657.
- Emmons, K. M., C. M. McBride, et al. (2005). "Project PREVENT: a randomized trial to reduce multiple behavioral risk factors for colon cancer." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**14**(6): 1453-1459.
- Emmons, K. M., E. Puleo, et al. (2009). "Long-term smoking cessation outcomes among childhood cancer survivors in the Partnership for Health Study." J Clin Oncol**27**(1): 52-60.
- Emmons, K. M., E. Puleo, et al. (2005). "Peer-delivered smoking counseling for childhood cancer survivors increases rate of cessation: the partnership for health study." J Clin Oncol**23**(27): 6516-6523.
- Emmons, K. M., K. Sprunck-Harrild, et al. (2013). "Provider advice about smoking cessation and pharmacotherapy among cancer survivors who smoke: practice guidelines are not translating." Transl Behav Med**3**(2): 211-217.
- Endoh, H., R. Yamamoto, et al. (2013). "Risk analysis of pulmonary resection for elderly patients with lung cancer." Surg Today**43**(5): 514-520.
- Ferketich, A. K., J. C. Niland, et al. (2013). "Smoking status and survival in the national comprehensive cancer network non-small cell lung cancer cohort." Cancer**119**(4): 847-853.
- Florou, A. N., I. C. Gkiozos, et al. (2014). "Clinical significance of smoking cessation in subjects with cancer: a 30-year review." Respir Care**59**(12): 1924-1936.
- Ford, M. B., A. J. Sigurdson, et al. (2003). "Effects of smoking and radiotherapy on lung carcinoma in breast carcinoma survivors." Cancer**98**(7): 1457-1464.
- Fortin, A., C. S. Wang, et al. (2009). "Influence of smoking and alcohol drinking behaviors on treatment outcomes of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck." Int J Radiat Oncol Biol Phys**74**(4): 1062-1069.
- Gajdos, C., M. T. Hawn, et al. (2012). "Adverse effects of smoking on postoperative outcomes in cancer patients." Ann Surg Oncol**19**(5): 1430-1438.

- Garces, Y. I., P. Yang, et al. (2004). "The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis." Chest**126**(6): 1733-1741.
- Gilbert, E. S., M. Stovall, et al. (2003). "Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects." Radiat Res**159**(2): 161-173.
- Gillison, M. L., Q. Zhang, et al. (2012). "Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer." J Clin Oncol**30**(17): 2102-2111.
- Gonzalez, A., S. Japuntich, et al. (2014). "Pain experiences among a population-based cohort of current, former, and never regular smokers with lung and colorectal cancer." Cancer**120**(22): 3554-3561.
- Gosselin, M. H., M. C. Mahoney, et al. (2011). "Evaluation of an intervention to enhance the delivery of smoking cessation services to patients with cancer." J Cancer Educ**26**(3): 577-582.
- Griebel, B., M. E. Wewers, et al. (1998). "The effectiveness of a nurse-managed minimal smoking-cessation intervention among hospitalized patients with cancer." Oncol Nurs Forum**25**(5): 897-902.
- Gritz, E. R., C. R. Carr, et al. (1993). "Predictors of long-term smoking cessation in head and neck cancer patients." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**2**(3): 261-270.
- Gritz, E. R., M. C. Fingeret, et al. (2006). "Successes and failures of the teachable moment: smoking cessation in cancer patients." Cancer**106**(1): 17-27.
- Gritz, E. R., C. Schacherer, et al. (1999). "Smoking withdrawal and relapse in head and neck cancer patients." Head Neck**21**(5): 420-427.
- Guo, N. L., K. Tosun, et al. (2009). "Impact and interactions between smoking and traditional prognostic factors in lung cancer progression." Lung Cancer**66**(3): 386-392.
- Hanna, N., J. Mulshine, et al. (2013). "Tobacco cessation and control a decade later: American society of clinical oncology policy statement update." J Clin Oncol**31**(25): 3147-3157.
- Harpole, D. H., Jr., M. M. DeCamp, Jr., et al. (1999). "Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection." J Thorac Cardiovasc Surg**117**(5): 969-979.
- Hayashibara, K., H. Satoh, et al. (2009). "A population-based study of gefitinib in patients with non-small cell lung cancer." Med Oncol**26**(2): 222-227.
- Heist, R. S., A. L. Marshall, et al. (2006). "Matrix metalloproteinase polymorphisms and survival in stage I non-small cell lung cancer." Clin Cancer Res**12**(18): 5448-5453.
- Hellmann, S. S., L. C. Thygesen, et al. (2010). "Modifiable risk factors and survival in women diagnosed with primary breast cancer: results from a prospective cohort study." Eur J Cancer Prev**19**(5): 366-373.
- Hilgert, E., C. Bergmann, et al. (2009). "Tobacco abuse relates to significantly reduced survival of patients with oropharyngeal carcinomas." Eur J Cancer Prev**18**(2): 120-126.
- Hocevar-Boltezar, I., M. Zargi, et al. (2009). "Risk factors for voice quality after radiotherapy for early glottic cancer." Radiother Oncol**93**(3): 524-529.
- Hollen, P. J., W. L. Hobbie, et al. (1999). "Testing the effects of a decision-making and risk-reduction program for cancer-surviving adolescents." Oncol Nurs Forum**26**(9): 1475-1486.
- Holmes, M. D., S. Murin, et al. (2007). "Smoking and survival after breast cancer diagnosis." Int J Cancer**120**(12): 2672-2677.
- Hong, A. M., A. Martin, et al. (2013). "Human papillomavirus, smoking status and outcomes in tonsillar squamous cell carcinoma." Int J Cancer**132**(12): 2748-2754.
- Hooning, M. J., A. Botma, et al. (2007). "Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer." J Natl Cancer Inst**99**(5): 365-375.
- Hudson, M. M., V. L. Tyc, et al. (2002). "Multi-component behavioral intervention to promote health protective behaviors in childhood cancer survivors: the protect study." Med Pediatr Oncol**39**(1): 2-1; discussion 2.
- Hung, J. J., W. J. Jeng, et al. (2012). "Predictors of death, local recurrence, and distant metastasis in completely resected pathological stage-I non-small-cell lung cancer." J Thorac Oncol**7**(7): 1115-1123.
- Hung, J. J., C. Y. Wang, et al. (2007). "Prognostic factors in resected stage I non-small cell lung cancer with a diameter of 3 cm or less: visceral pleural invasion did not influence overall and disease-free survival." J Thorac Cardiovasc Surg**134**(3): 638-643.
- INCa (2013). "Identifier et prévenir les risques de second cancer primitif chez l'adulte." collection état des lieux et des connaissances ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne Billancourt.
- INCa (2014). "la vie deux ans après un diagnostic de cancer - de l'annonce à l'après cancer." collections Eudes et enquêtes.
- Islami, F., D. M. Moreira, et al. (2014). "A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies." Eur Urol**66**(6): 1054-1064.
- Jang, S., A. Prizment, et al. (2011). "Smoking and quality of life among female survivors of breast, colorectal and endometrial cancers in a prospective cohort study." J Cancer Surviv**5**(2): 115-122.
- Jegu, J., M. Colonna, et al. (2014). "The effect of patient characteristics on second primary cancer risk in France." BMC Cancer**14**: 94.
- Jensen, J. A., W. H. Goodson, et al. (1991). "Cigarette smoking decreases tissue oxygen." Arch Surg**126**(9): 1131-1134.

- Jensen, K., A. B. Jensen, et al. (2007). "Smoking has a negative impact upon health related quality of life after treatment for head and neck cancer." Oral Oncol**43**(2): 187-192.
- Jerjes, W., T. Upile, et al. (2012). "The effect of tobacco and alcohol and their reduction/cessation on mortality in oral cancer patients: short communication." Head Neck Oncol**4**: 6.
- Johnston-Early, A., M. H. Cohen, et al. (1980). "Smoking abstinence and small cell lung cancer survival. An association." JAMA**244**(19): 2175-2179.
- Joshu, C. E., A. M. Mondul, et al. (2011). "Cigarette smoking and prostate cancer recurrence after prostatectomy." J Natl Cancer Inst**103**(10): 835-838.
- Jung, J. J., J. H. Cho, et al. (2014). "Surgical treatment of anastomotic recurrence after gastrectomy for gastric cancer." Korean J Thorac Cardiovasc Surg**47**(3): 269-274.
- Kasuya, G., K. Ogawa, et al. (2011). "Severe late complications in patients with uterine cancer treated with postoperative radiotherapy." Anticancer Res**31**(10): 3527-3533.
- Katz, D. A., D. R. Muehlenbruch, et al. (2004). "Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial." J Natl Cancer Inst**96**(8): 594-603.
- Kaufman, E. L., J. S. Jacobson, et al. (2008). "Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer." J Clin Oncol**26**(3): 392-398.
- Kawai, H., A. Tada, et al. (2005). "Smoking history before surgery and prognosis in patients with stage IA non-small-cell lung cancer--a multicenter study." Lung Cancer**49**(1): 63-70.
- Kawakita, D., S. Hosono, et al. (2012). "Impact of smoking status on clinical outcome in oral cavity cancer patients." Oral Oncol**48**(2): 186-191.
- Kenfield, S. A., M. J. Stampfer, et al. (2011). "Smoking and prostate cancer survival and recurrence." JAMA**305**(24): 2548-2555.
- Khuri, F. R., J. J. Lee, et al. (2006). "Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients." J Natl Cancer Inst**98**(7): 441-450.
- Kinoshita, Y., H. Tsukuma, et al. (2000). "The risk for second primaries in gastric cancer patients: adjuvant therapy and habitual smoking and drinking." J Epidemiol**10**(5): 300-304.
- Kirschbaum, A., T. Kyrist, et al. (2008). "Morbidity and mortality after pneumonectomy in smokers with NSCLC." Thorac Surg Sci**5**: Doc01.
- Klesges, R. C., R. A. Krukowski, et al. (2015). "Efficacy of a tobacco quitline among adult cancer survivors." Prev Med**73**: 22-27.
- Klesges, R. C., R. A. Krukowski, et al. (2015). "Efficacy of a tobacco quitline among adult survivors of childhood cancer." Nicotine Tob Res**17**(6): 710-718.
- Kraus-Tiefenbacher, U., A. Sfintizky, et al. (2012). "Factors of influence on acute skin toxicity of breast cancer patients treated with standard three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) after breast conserving surgery (BCS)." Radiat Oncol**7**: 217.
- Kuri, M., M. Nakagawa, et al. (2005). "Determination of the duration of preoperative smoking cessation to improve wound healing after head and neck surgery." Anesthesiology**102**(5): 892-896.
- Lassig, A. A., B. Yueh, et al. (2012). "The effect of smoking on perioperative complications in head and neck oncologic surgery." Laryngoscope**122**(8): 1800-1808.
- Lee, D. H., J. Y. Han, et al. (2006). "Gefitinib is of more benefit in chemotherapy-naïve patients with good performance status and adenocarcinoma histology: retrospective analysis of 575 Korean patients." Lung Cancer**53**(3): 339-345.
- Leon M., D. C. (2008). "Bénéfices de l'arrêt du tabac." BEH, Numéro thématique - journée mondiale sans tabac 2008, InVS.
- Li, W. H., S. S. Chan, et al. (2014). "Helping cancer patients to quit smoking by understanding their risk perception, behavior, and attitudes related to smoking." Psychooncology**23**(8): 870-877.
- Lilla, C., C. B. Ambrosone, et al. (2007). "Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer." Breast Cancer Res Treat**106**(1): 143-150.
- Logan, H. L., R. B. Fillingim, et al. (2010). "Smoking status and pain level among head and neck cancer patients." J Pain**11**(6): 528-534.
- Maeda, R., J. Yoshida, et al. (2012). "Influence of cigarette smoking on survival and tumor invasiveness in clinical stage IA lung adenocarcinoma." Ann Thorac Surg**93**(5): 1626-1632.
- Mai, S. K., G. Welzel, et al. (2007). "The influence of smoking and other risk factors on the outcome after radiochemotherapy for anal cancer." Radiat Oncol**2**: 30.
- Marshak, G., B. Brenner, et al. (1999). "Prognostic factors for local control of early glottic cancer: the Rabin Medical Center retrospective study on 207 patients." Int J Radiat Oncol Biol Phys**43**(5): 1009-1013.
- Mason, D. P., S. Subramanian, et al. (2009). "Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study." Ann Thorac Surg**88**(2): 362-370; discussion 370-361.
- Maxwell, J. H., B. Kumar, et al. (2010). "Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence." Clin Cancer Res**16**(4): 1226-1235.

- Mayne, S. T., B. Cartmel, et al. (2009). "Alcohol and tobacco use prediagnosis and postdiagnosis, and survival in a cohort of patients with early stage cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**18**(12): 3368-3374.
- McBride, S. M., N. N. Ali, et al. (2012). "Active tobacco smoking and distant metastasis in patients with oropharyngeal cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys**84**(1): 183-188.
- McCarthy, C. M., B. J. Mehrara, et al. (2008). "Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk." Plast Reconstr Surg**121**(6): 1886-1892.
- McCleary, N. J., D. Niedzwiecki, et al. (2010). "Impact of smoking on patients with stage III colon cancer: results from Cancer and Leukemia Group B 89803." Cancer**116**(4): 957-966.
- McDonnell, K. K., L. F. Bullock, et al. (2014). "Emerging issues on the impact of smoking on health-related quality of life in patients with lung cancer and their families." Clin J Oncol Nurs**18**(2): 171-181.
- Mercier M., S. S. (2005). "Qualité de vie : quels outils de mesure ? ." 27ème journées de la SFSPM, Deauville, novembre 2005.
- Merrick, G. S., W. M. Butler, et al. (2006). "Androgen-deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival after permanent prostate brachytherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys**65**(3): 669-677.
- Momi, N., M. P. Ponnusamy, et al. (2013). "Nicotine/cigarette smoke promotes metastasis of pancreatic cancer through alpha7nAChR-mediated MUC4 upregulation." Oncogene**32**(11): 1384-1395.
- Morales, N. A., M. A. Romano, et al. (2013). "Accuracy of self-reported tobacco use in newly diagnosed cancer patients." Cancer Causes Control**24**(6): 1223-1230.
- Moreira, D. M., W. J. Aronson, et al. (2014). "Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: results from the SEARCH database." Cancer**120**(2): 197-204.
- Morse, D. E., W. J. Psoter, et al. (2010). "Smoking and drinking in relation to depressive symptoms among persons with oral cancer or oral epithelial dysplasia." Head Neck**32**(5): 578-587.
- Mulligan, C. R., A. D. Meram, et al. (2006). "Unlimited access to care: effect on racial disparity and prognostic factors in lung cancer." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**15**(1): 25-31.
- Myers, K., P. Hajek, et al. (2011). "Stopping smoking shortly before surgery and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis." Arch Intern Med**171**(11): 983-989.
- Myrdal, G., G. Gustafsson, et al. (2001). "Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity." Eur J Cardiothorac Surg**20**(4): 694-699.
- Na, H., H. Choe, et al. (2010). "Age at diagnosis predicts outcomes in gefitinib-treated female patients with non-small-cell lung cancer." Lung Cancer**68**(2): 295-298.
- Nagler, R. H., E. Puleo, et al. (2012). "Internet use among childhood and young adult cancer survivors who smoke: implications for cessation interventions." Cancer Causes Control**23**(4): 647-652.
- Nakagawa, M., H. Tanaka, et al. (2001). "Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery." Chest**120**(3): 705-710.
- Nayan, S., M. K. Gupta, et al. (2011). "Evaluating smoking cessation interventions and cessation rates in cancer patients: a systematic review and meta-analysis." ISRN Oncol**2011**: 849023.
- Nayan, S., M. K. Gupta, et al. (2013). "Smoking cessation interventions and cessation rates in the oncology population: an updated systematic review and meta-analysis." Otolaryngol Head Neck Surg**149**(2): 200-211.
- NCCN (2015). "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Smoking Cessation."
- Neugut, A. I., T. Murray, et al. (1994). "Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers." Cancer**73**(6): 1615-1620.
- Nguyen, S. K., L. Masson-Cote, et al. (2010). "Influence of smoking status on treatment outcomes after post-operative radiation therapy for non-small-cell lung cancer." Radiother Oncol**96**(1): 89-93.
- Nickelsen, T. N., T. Jorgensen, et al. (2005). "Lifestyle and 30-day complications to surgery for colorectal cancer." Acta Oncol**44**(3): 218-223.
- Nishioka, T., J. Guo, et al. (2010). "Nicotine, through upregulating pro-survival signaling, cooperates with NIK to promote transformation." J Cell Biochem**109**(1): 152-161.
- O'Malley, M., A. N. King, et al. (2014). "Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer." J Thorac Oncol**9**(7): 917-926.
- Onoda, N., A. Nehmi, et al. (2001). "Nicotine affects the signaling of the death pathway, reducing the response of head and neck cancer cell lines to DNA damaging agents." Head Neck**23**(10): 860-870.
- Ostroff, J. S., J. E. Burkhalter, et al. (2014). "Randomized trial of a presurgical scheduled reduced smoking intervention for patients newly diagnosed with cancer." Health Psychol**33**(7): 737-747.
- Overgaard, J. (2011). "Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head

- and neck--a systematic review and meta-analysis." Radiother Oncol**100**(1): 22-32.
- Parajuli, R., E. Bjerkaas, et al. (2014). "Cigarette smoking and colorectal cancer mortality among 602,242 Norwegian males and females." Clin Epidemiol**6**: 137-145.
- Park, E. R., S. Japuntich, et al. (2011). "A smoking cessation intervention for thoracic surgery and oncology clinics: a pilot trial." J Thorac Oncol**6**(6): 1059-1065.
- Park, E. R., E. Puleo, et al. (2006). "A process evaluation of a telephone-based peer-delivered smoking cessation intervention for adult survivors of childhood cancer: the partnership for health study." Prev Med**42**(6): 435-442.
- Parsons, A., A. Daley, et al. (2010). "Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis." BMJ**340**: b5569.
- Perney, P., Y. Duny, et al. (2013). "Feasibility and Efficacy of an Addiction Treatment Program in Patients With Upper Aerodigestive Tract Cancer." Subst Use Misuse.
- Peto, J. (2012). "That the effects of smoking should be measured in pack-years: misconceptions 4." Br J Cancer**107**(3): 406-407.
- Phipps, A. I., J. Baron, et al. (2011). "Prediagnostic smoking history, alcohol consumption, and colorectal cancer survival: the Seattle Colon Cancer Family Registry." Cancer**117**(21): 4948-4957.
- Phipps, A. I., Q. Shi, et al. (2013). "Associations between cigarette smoking status and colon cancer prognosis among participants in North Central Cancer Treatment Group Phase III Trial N0147." J Clin Oncol**31**(16): 2016-2023.
- Pickles, T., M. Liu, et al. (2004). "The effect of smoking on outcome following external radiation for localized prostate cancer." J Urol**171**(4): 1543-1546.
- Pierce, J. P., R. E. Patterson, et al. (2014). "Lifetime cigarette smoking and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project." J Natl Cancer Inst**106**(1): djt359.
- Pirker, R., J. R. Pereira, et al. (2012). "Prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer: data from the phase III FLEX study." Lung Cancer**77**(2): 376-382.
- Poghosyan, H., L. K. Sheldon, et al. (2013). "Health-related quality of life after surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review." Lung Cancer**81**(1): 11-26.
- Poullis, M., J. McShane, et al. (2013). "Smoking status at diagnosis and histology type as determinants of long-term outcomes of lung cancer patients." Eur J Cardiothorac Surg**43**(5): 919-924.
- Prochazka, M., P. Hall, et al. (2005). "Ionizing radiation and tobacco use increases the risk of a subsequent lung carcinoma in women with breast cancer: case-only design." J Clin Oncol**23**(30): 7467-7474.
- Rades, D., C. Setter, et al. (2008). "Effect of smoking during radiotherapy, respiratory insufficiency, and hemoglobin levels on outcome in patients irradiated for non-small-cell lung cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys**71**(4): 1134-1142.
- Ricceri, F., F. Fasanelli, et al. (2015). "Risk of second primary malignancies in women with breast cancer: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)." Int J Cancer.
- Rice, V. H., J. Hartmann-Boyce, et al. (2013). "Nursing interventions for smoking cessation." Cochrane Database Syst Rev**8**: CD001188.
- Richardson, G. E., M. A. Tucker, et al. (1993). "Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers." Ann Intern Med**119**(5): 383-390.
- Rigotti, N. A., M. R. Munafo, et al. (2008). "Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review." Arch Intern Med**168**(18): 1950-1960.
- Rivera, C., S. Rivera, et al. (2015). "[Consequences of tobacco smoking on lung cancer treatments.]." Rev Pneumol Clin.
- Rowland, C., C. Eiser, et al. (2012). "The effect of smoking on health-related quality of life in lung cancer patients: a systematic review." BMJ Support Palliat Care**2**(4): 312-318.
- Rugg, T., M. I. Saunders, et al. (1990). "Smoking and mucosal reactions to radiotherapy." Br J Radiol**63**(751): 554-556.
- Sagiv, S. K., M. M. Gaudet, et al. (2007). "Active and passive cigarette smoke and breast cancer survival." Ann Epidemiol**17**(5): 385-393.
- Saito-Nakaya, K., N. Nakaya, et al. (2006). "Marital status, social support and survival after curative resection in non-small-cell lung cancer." Cancer Sci**97**(3): 206-213.
- Santini, D., B. Vincenzi, et al. (2011). "Cigarette smoking habit does not reduce the benefit from first line trastuzumab-based treatment in advanced breast cancer patients." Oncol Rep**25**(6): 1545-1548.
- Sardari Nia, P., J. Weyler, et al. (2005). "Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer." Lung Cancer**47**(3): 351-359.
- Schmidt-Hansen, M., R. Page, et al. (2013). "The effect of preoperative smoking cessation or preoperative pulmonary rehabilitation on outcomes after lung cancer surgery: a systematic review." Clin Lung Cancer**14**(2): 96-102.
- Schnoll, R. A., C. James, et al. (2003). "Longitudinal predictors of continued tobacco use among patients diagnosed with cancer." Ann Behav Med**25**(3): 214-222.
- Schnoll, R. A., E. Martinez, et al. (2011). "Predictors of smoking cessation among cancer patients enrolled in a smoking cessation program." Acta Oncol**50**(5): 678-684.

- Schnoll, R. A., E. Martinez, et al. (2010). "A bupropion smoking cessation clinical trial for cancer patients." Cancer Causes Control**21**(6): 811-820.
- Schnoll, R. A., R. L. Rothman, et al. (2005). "A randomized pilot study of cognitive-behavioral therapy versus basic health education for smoking cessation among cancer patients." Ann Behav Med**30**(1): 1-11.
- Schwartz, C. L. (1995). "Late effects of treatment in long-term survivors of cancer." Cancer Treat Rev**21**(4): 355-366.
- SGR (2014). "US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking - 50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health."
- Sharma, M. R., K. Wroblewski, et al. (2012). "Dasatinib in previously treated metastatic colorectal cancer: a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium." Invest New Drugs**30**(3): 1211-1215.
- Sharp, L., H. Johansson, et al. (2013). "Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer." Breast**22**(5): 634-638.
- Shibata, J., K. Murakami, et al. (2000). "Anticancer effect of 4-[3,5-bis(trimethylsilyl)benzamido] benzoic acid (TAC-101) against A549 non-small cell lung cancer cell line is related to its anti-invasive activity." Anticancer Res**20**(5A): 3169-3176.
- Shiels, M. S., T. Gibson, et al. (2014). "Cigarette smoking prior to first cancer and risk of second smoking-associated cancers among survivors of bladder, kidney, head and neck, and stage I lung cancers." J Clin Oncol**32**(35): 3989-3995.
- Shimizu, K., M. Nakata, et al. (2008). "Recent results regarding the clinical impact of smoking history on postoperative complications in lung cancer patients." Interact Cardiovasc Thorac Surg**7**(6): 1001-1006.
- Sobus, S. L. and G. W. Warren (2014). "The biologic effects of cigarette smoke on cancer cells." Cancer**120**(23): 3617-3626.
- Song, S. W., H. S. Lee, et al. (2006). "Preoperative serum fibrinogen level predicts postoperative pulmonary complications after lung cancer resection." Ann Thorac Surg**81**(6): 1974-1981.
- Sorensen, J. B., M. Klee, et al. (1993). "Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study." Br J Cancer**67**(4): 773-775.
- Sorensen, L. T. (2012). "Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis." Arch Surg**147**(4): 373-383.
- Sorensen, L. T., J. Horby, et al. (2002). "Smoking as a risk factor for wound healing and infection in breast cancer surgery." Eur J Surg Oncol**28**(8): 815-820.
- Spigel, D. R., M. Lin, et al. (2008). "Final survival and safety results from a multicenter, open-label, phase 3b trial of erlotinib in patients with advanced nonsmall cell lung cancer." Cancer**112**(12): 2749-2755.
- Stanislaw, A. E. and M. E. Wewers (1994). "A smoking cessation intervention with hospitalized surgical cancer patients: a pilot study." Cancer Nurs**17**(2): 81-86.
- Steinberger, E., M. Kollmeier, et al. (2014). "Cigarette smoking during external beam radiation therapy for prostate cancer is associated with an increased risk of prostate cancer-specific mortality and treatment-related toxicity." BJU Int.
- Tabuchi, T., Y. Ito, et al. (2013). "Tobacco smoking and the risk of subsequent primary cancer among cancer survivors: a retrospective cohort study." Ann Oncol**24**(10): 2699-2704.
- Taira, A. V., G. S. Merrick, et al. (2011). "Long-term outcome for clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys**79**(5): 1336-1342.
- Takamochi, K., S. Oh, et al. (2011). "Risk factors for morbidity after pulmonary resection for lung cancer in younger and elderly patients." Interact Cardiovasc Thorac Surg**12**(5): 739-743.
- Tang, M. W., R. Oakley, et al. (2014). "A surgeon led smoking cessation intervention in a head and neck cancer centre." BMC Health Serv Res**14**: 636.
- Tao, L., R. Wang, et al. (2013). "Impact of postdiagnosis smoking on long-term survival of cancer patients: the Shanghai cohort study." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**22**(12): 2404-2411.
- Thomsen, T., H. Tonnesen, et al. (2010). "Brief smoking cessation intervention in relation to breast cancer surgery: a randomized controlled trial." Nicotine Tob Res**12**(11): 1118-1124.
- Toll, B. A., T. H. Brandon, et al. (2013). "Assessing tobacco use by cancer patients and facilitating cessation: an American Association for Cancer Research policy statement." Clin Cancer Res**19**(8): 1941-1948.
- Travis, L. B., M. Gospodarowicz, et al. (2002). "Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease." J Natl Cancer Inst**94**(3): 182-192.
- Tsao, A. S., D. Liu, et al. (2006). "Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer." Cancer**106**(11): 2428-2436.
- Tseng, T. S., H. Y. Lin, et al. (2012). "Who tended to continue smoking after cancer diagnosis: the national health and nutrition examination survey 1999-2008." BMC Public Health**12**: 784.
- Tucker, M. A., N. Murray, et al. (1997). "Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. Lung Cancer Working Cadre." J Natl Cancer Inst**89**(23): 1782-1788.
- Tyc, V. L., S. N. Rai, et al. (2003). "Intervention to reduce intentions to use tobacco among pediatric cancer survivors." J Clin Oncol**21**(7): 1366-1372.

- van der Voet, J. C., R. B. Keus, et al. (1998). "The impact of treatment time and smoking on local control and complications in T1 glottic cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys**42**(2): 247-255.
- van Leeuwen, F. E., W. J. Klokman, et al. (1995). "Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease." J Natl Cancer Inst**87**(20): 1530-1537.
- Vaporciyan, A. A., K. W. Merriman, et al. (2002). "Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation." Ann Thorac Surg**73**(2): 420-425; discussion 425-426.
- Videtic, G. M., L. W. Stitt, et al. (2003). "Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival." J Clin Oncol**21**(8): 1544-1549.
- Vincenzi, B., D. Santini, et al. (2009). "Cigarettes smoking habit may reduce benefit from cetuximab-based treatment in advanced colorectal cancer patients." Expert Opin Biol Ther**9**(8): 945-949.
- Wakefield, M., I. Olver, et al. (2004). "Motivational interviewing as a smoking cessation intervention for patients with cancer: randomized controlled trial." Nurs Res**53**(6): 396-405.
- Walker, M. S., D. J. Vidrine, et al. (2006). "Smoking relapse during the first year after treatment for early-stage non-small-cell lung cancer." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**15**(12): 2370-2377.
- Walter, V., L. Jansen, et al. (2014). "Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis." Ann Oncol**25**(8): 1517-1525.
- Warner, D. O. (2009). "Feasibility of tobacco interventions in anesthesiology practices: a pilot study." Anesthesiology**110**(6): 1223-1228.
- Warren, G. W., A. J. Alberg, et al. (2014). "The 2014 Surgeon General's report: 'The health consequences of smoking--50 years of progress': a paradigm shift in cancer care." Cancer**120**(13): 1914-1916.
- Warren, G. W., S. M. Arnold, et al. (2012). "Accuracy of self-reported tobacco assessments in a head and neck cancer treatment population." Radiother Oncol**103**(1): 45-48.
- Warren, G. W., K. A. Kasza, et al. (2013). "Smoking at diagnosis and survival in cancer patients." Int J Cancer**132**(2): 401-410.
- Warren, G. W., J. R. Marshall, et al. (2014). "Automated tobacco assessment and cessation support for cancer patients." Cancer**120**(4): 562-569.
- Warren, G. W., M. A. Romano, et al. (2012). "Nicotinic modulation of therapeutic response in vitro and in vivo." Int J Cancer**131**(11): 2519-2527.
- Warren, G. W., S. Sobus, et al. (2014). "The biological and clinical effects of smoking by patients with cancer and strategies to implement evidence-based tobacco cessation support." Lancet Oncol**15**(12): e568-580.
- Wedlake, L. J., C. Shaw, et al. (2010). "The prevalence of dietary-related complementary and alternative therapies and their perceived usefulness among cancer patients." J Hum Nutr Diet**23**(2): 194; author reply 195.
- Westmaas, J. L., C. C. Newton, et al. (2015). "Does a Recent Cancer Diagnosis Predict Smoking Cessation? An Analysis From a Large Prospective US Cohort." J Clin Oncol**33**(15): 1647-1652.
- Wewers, M. E., J. M. Bowen, et al. (1994). "A nurse-delivered smoking cessation intervention among hospitalized postoperative patients--influence of a smoking-related diagnosis: a pilot study." Heart Lung**23**(2): 151-156.
- Wong, J., D. P. Lam, et al. (2012). "Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis." Can J Anaesth**59**(3): 268-279.
- Wright, C. D., H. A. Gaisert, et al. (2008). "Predictors of prolonged length of stay after lobectomy for lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk-adjustment model." Ann Thorac Surg**85**(6): 1857-1865; discussion 1865.
- Xue, D. Q., C. Qian, et al. (2012). "Risk factors for surgical site infections after breast surgery: a systematic review and meta-analysis." Eur J Surg Oncol**38**(5): 375-381.
- Yang, B., E. J. Jacobs, et al. (2015). "Active Smoking and Mortality Among Colorectal Cancer Survivors: The Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort." J Clin Oncol.
- Ye, Y. N., W. K. Wu, et al. (2005). "A mechanistic study of colon cancer growth promoted by cigarette smoke extract." Eur J Pharmacol**519**(1-2): 52-57.
- Yildizeli, B., E. Fadel, et al. (2007). "Morbidity, mortality, and long-term survival after sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer." Eur J Cardiothorac Surg**31**(1): 95-102.
- Zevallos, J. P., M. J. Mallen, et al. (2009). "Complications of radiotherapy in laryngopharyngeal cancer: effects of a prospective smoking cessation program." Cancer**115**(19): 4636-4644.
- Zevin, S. and N. L. Benowitz (1999). "Drug interactions with tobacco smoking. An update." Clin Pharmacokinet**36**(6): 425-438.
- Zhang, F., H. Han, et al. (2013). "A retrospective study: the prognostic value of anemia, smoking and drinking in esophageal squamous cell carcinoma with primary radiotherapy." World J Surg Oncol**11**: 249.
- Zhou, W., R. S. Heist, et al. (2006). "Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients." Lung Cancer**53**(3): 375-380.
- Zhu, B. Q., C. Heeschen, et al. (2003). "Second hand smoke stimulates tumor angiogenesis and growth." Cancer Cell**4**(3): 191-196.

/Argumentaire

ARRÊT DU TABAC DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT ATTEINT DE CANCER

/Systématiser son accompagnement



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa

ISSN 2104-953X

ISBN : 978-2-37219-196-8

ISBN net : 978-2-37219-197-5

DEPÔT LÉGAL MARS 2016

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr

REF : ARTBPATIENTK

e-cancer.fr

